177

Alain COUGARD

Interne des hôpitaux
Attaché-Assistant au laboratoire d'Histologie

Etude de la muqueuse de l'intestin grêle dans quinze cas d'atrophie villositaire chez l'adulte

CENTRE REGIONAL DE RECHERCHE ET DE DOCUMENTATION PEDAGOGIQUES
SERVICE D'IMPRESSION
55, Rue Sylvabelle - Marseille (6e)

Dépôt légal : 2ème Trim. 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545820_0003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Etude de la muqueuse de l'intestin grêle dans quinze cas d'atrophie villositaire chez l'adulte

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 28 JUIN 1972

PAR

Alain COUGARD

né le 28 août 1943 à Guingamp (Côtes-du-Nord)

Interne des hôpitaux

Attaché-Assistant au laboratoire d'Histologie
(secteur universitaire Nord)

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse :

- M. le Professeur H. MONGES — Président
- M. le Professeur P. LAFFARGUE — Assesseurs
- M. le Professeur G. VITRY — Assesseurs
- M. le Professeur Agrégé J. SALDUCCI — Assesseurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

DOYEN : H. ROUX
Doyens Honoraires : G. MORIN - H. GASTAUT
Assesseurs : G. SERRATRICE, H. PAYAN, R. DEVIN et G. COTTE
Attaché Principal, Responsable des Services Administratifs : P. MOUCHET
Professeurs Honoraires : MM. ROCHE, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MARONNEAUD, PIERI, BLANC, MOSINGER.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs titulaires

MM.	APPAIX	Clinique Oto-Rhino-Laryngologie
	AUDIER	Clinique Médicale B et Gérontologie
	BERNARD R.	Clinique Médicale Infantile
	BOUDOURESQUES	Clinique de Neurologie
	BOUYARD	Pharmocologie
	BRAHIC	Bactériologie et Virologie
	CARCASSONNE F.	Clinique Chirurgicale
	CARCASSONNE M.	Chirurgie Pédiatrique
	CHARPIN	Clinique Pneumo-Phtisiologique
	CORRIOL	Physiologie
	DEPIEDS	Immunologie
	DERRIEN	Chimie Biologique
	DESANTI	Médecine Sociale
	DEVIN	Sémiologie Chirurgicale
	DONNET	Médecine Expérimentale
	DOR	Clinique de Chirurgie Thoracique
	DUBOULOZ	Physique
	DUCASSOU	Clinique Urologique
	FARNARIER	Ophtalmologie
	GASTAUT	Anatomie Pathologique
	GERARD	Thérapeutique
	GRANJON	Pathologie Chirurgicale
	GRISOLI	Anatomie
	HADIDA	Clinique Dermatologique
	HENRY	Anatomie Appliquée et Chirurgie Expérimentale
	HOUEL	Chirurgie Thoracique et Chirurgie du Coeur
	IMBERT	Chirurgie Générale
	JAYLE	Clinique Optalmologique
	JOUVE	Clinique Cardiologique et Cardiologie Expérimentale
	JULLIEN	Médecine Légale et Médecine du Travail
	LACHARD	Clinique Stomatologique
	LAFFARGUE	Anatomie Pathologique
	LAMY	Clinique Chirurgicale
	LAVAL	Physiopathologie des voies respiratoires
	LEGRE	Electroradiologie

MM. LENA ..... Clinique Chirurgicale C Générale et Vasculaire
LISSITZKY ..... Biochimie Médicale
MONGES H. ..... Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition
MONGIN ..... Séméiologie Médicale
MORIN ..... Physiologie
MOUREN ..... Pathologie Interne
N ..... Clinique Médicale Thérapeutique et des Maladies du Sang
ORSINI ..... Pédiatrie
PAILLAS ..... Clinique Neuro-Chirurgicale
PAYAN ..... Anatomie Pathologique
PENE ..... Clinique Exotique
PICARD ..... Histologie et Embryologie
RANQUE ..... Parasitologie
RAYBAUD ..... Clinique des Maladies Infectieuses
RECORDIER ..... Clinique Rhumatologique
ROUX ..... Physique Médicale
SALMON ..... Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
SARLES ..... Gastro-Entérologie
SAUTET ..... Hygiène et Médecine Sociale
SERAFINO ..... Clinique et Epidémiologie des cancers
SERMENT ..... Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMONIN ..... Clinique Médicale
STAHL ..... Histologie et Embryologie
SUTTER ..... Clinique Psychiatrique
TAMALET ..... Microbiologie
TEMIME ..... Dermato-Vénéréologie
TISSIE ..... Oto-Rhino-Laryngologie
TOGA ..... Anatomie Pathologique. Neuro-Pathologie
TRIFAUD ..... Clinique Chirurgicale Orthopédique et Réparatrice de l'Adulte
VAGUE ..... Clinique d'Endocrinologie

Professeurs sans chaire

MM. BERNARD P.M.	MM. GUERINEL	MM. ROLLAND
CARCASSONNE Yves	GEVAUDAN	SALAMON
CHEVROT	Mme JOUVE	SEITE
CODACCIONI	MM. LOUIS	TATOSSIAN
DALMAS	MURATORE	VITRY
DUMON	NICOLI	ZWIRN
GASCARD	PLASSE	

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. ACHARD	MM. BAURAND	MM. BOUYALA
ALDIGHIERI	BERGOIN	BOYER J.B.
ARGEME	BERNARD P.J.	BUISSON
BAILLE	BIMAR	BUREAU
BARDOT	BONNEAU	CARTOUZOU
BATTESTI	BOUTIN	CHARREL

MM.	CLAUSTRE	MM.	JOUGLARD	MM.	POGGI
	CLEMENT J.P.		KAPHAN		PRIVAT
	CLEMENT R.		KHALIL		QUILICI
	COMBALBERT		LEBREUIL		RAYBAUD C.
	COTTE		LOUCHET		REBOUD
	DELBOY		LUCIANI J.M.		RICHAUD
	DERLON		LUCCIONI R.		ROHNER J.
	DOR		MALMEJAC Cl.		ROUX H.
	DUFOUR		MERCIER Cl.		RUF
	FARISSE		METGE		SALDUCCI
	FIGARELLA J.		MICHEL-BECHET		SARACCO
	FRANCOIS		MIRANDA		SARLES J.
	FOURNIER		MONTIES		SEDAN
	GABRIEL		MURISASCO		SERRATRICE
	GALINIER		OLMER M.		SOULAYROL
	GARCIN		OHRESSER		SPITALIER
	GAUTHIER		PADOVANI	Mlle	STRIGLIONI
	GIRAUD F.		PERRIMOND	MM.	TARANGER
	GRIMAUD		PIANA		TORRESANI
	HUGUET		PICAUD		UNAL
	IMBERT Paul	Mlle	PINSARD		VAGUE Ph.

Agrégés en exercice

M.	BRICOT	—		M.	MONGES André

Agrégés libres

MM.	BERARD	MM.	COIGNET	MM.	JEAN
	BERTHIER		COMITI		MICHOTEY
	BREMOND		COURBIER		OLLIVIER
	BOURRET		FIGARELLA		OURGAUD
	CASANOVA		GAMBARELLI		PAOLI
	CHAUVIN		GARES		

Liste mise à jour le 24 avril 1972

A MA FEMME

Sa présence attentive a toujours été
pour moi une aide irremplaçable

A MON PERE ET A MA MERE

Je leur dois tant

A MES FILLES :

Isabelle et Anne

A MON GRAND PERE

A MES BEAUX PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

en témoignage de mon affection

A MES AMIS

A MES MALADES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI MONGES

Il m'a toujours conseillé et guidé avec bienveillance et indulgence depuis mes débuts dans les hopitaux. J'ai particulièrement apprécié son immense savoir, fruit d'une longue expérience, son humanité et sa profonde sagesse.

Il a su organiser remarquablement son service et il y a installé plusieurs laboratoires de recherche, communiquant son dynamisme à ses collaborateurs.

Je lui suis profondément reconnaissant pour tout ce qu'il m'a appris, par son enseignement magistral et surtout par le contact quotidien.

Pouvoir continuer à travailler sous sa direction sera pour moi un grand honneur et une grande joie.

A MON JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LAFFARGUE

C'est dans son laboratoire qu'ont été pratiqués, avec une grande compétence, les examens anatomopathologiques concernant tous les malades étudiés dans ce travail. Il a accepté que j'y vienne utiliser le microscope électronique.

Il a toujours montré beaucoup de bienveillance à mon égard. Je l'en remercie vivement et je suis très honoré qu'il ait accepté de juger ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VITRY

C'est avec lui que j'ai approfondi mes connaissances en histologie. Il m'a guidé avec patience lorsque j'ai pris contact avec la microscopie électronique et a toujours répondu avec précision à toutes mes interrogations. Il m'a autorisé à utiliser pour ce travail une partie du temps que j'aurais pu consacrer à l'activité de son nouveau laboratoire. Je sais combien je lui en suis redevable. Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. SALDUCCI

Toujours souriant, il est l'exemple même de la disponibilité et de la gentillesse, que j'ai pu bien souvent apprécier depuis mon externat.

Je sais que je peux toujours avoir recours à lui en cas de difficultés. J'ai bénéficié de ses vastes connaissances et je suis heureux de pouvoir continuer à travailler à ses côtés.

Il me fait l'amitié de siéger dans ce jury : c'est pour moi une très grande joie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. PICARD

J'ai toujours profondément admiré ses très vastes connaissances et son humanisme.

J'ai bénéficié de son remarquable enseignement. Il m'a ouvert les portes de son laboratoire dont il m'a permis d'utiliser le microscope électronique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SARLES

dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne. J'ai grandement apprécié l'ampleur de ses connaissances, sa rigueur scientifique et sa grande simplicité.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. DELMONT

dont j'ai toujours admiré la science et l'enthousiasme. Le cas de plusieurs de ses patients est étudié dans cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. MONGES

qui m'a toujours accueilli avec bienveillance et qui a bien voulu me confier le dossier d'une de ses malades.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. GAUTHIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CHAMLIAN

Il m'a préparé au concours d'internat et je lui dois ma réussite. Ses très grandes connaissances en anatomie pathologique complètent une vaste culture médicale.

Il est à l'origine de cette thèse, et tout au long de sa réalisation il n'a cessé de me prodiguer ses conseils et de me faire part de ses observations avec une grande patience. Son aide m'a été particulièrement précieuse.

C'est dans le laboratoire qu'il a créé au sein du Service du Pr. H. MONGES, qu'ont été pratiqués les examens histochimiques de cette étude.

Je sais que je lui dois beaucoup et je lui exprime toute ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. HANCY

J'ai admiré sa compétence et son habileté.

Sa simplicité et son enthousiasme sont un exemple pour moi.

Il m'a toujours accueilli avec amitié pour me faire bénéficier de son expérience et de ses vastes connaissances. Je l'en remercie très vivement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.P. REMACLE

qui a pratiqué l'étude immunohistochimique de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. NAUDY

toujours prêt à me donner ses conseils amicaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PRIVAT

qui a bien voulu nous adresser les deux malades de cette étude qui relèvent de la dermatologie.

AU DOCTEUR AUBERT

et

AU DOCTEUR ZEROLO

qui ont adressé plusieurs malades de ce travail dans le Service du Pr. H. MONGES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR DALMAS
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY
MONSIEUR LE PROFESSEUR GASCARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR RECORDIER

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MONGIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONGES
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SARLES
MADAME LE PROFESSEUR P. JOUVE

dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne

A MES CHEFS D'ECURIE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. CHAMLIAN
MONSIEUR LE DOCTEUR W. PELLET
MONSIEUR LE DOCTEUR V. Di MARINO

A MESSIEURS LES ASSISTANTS DES SERVICES DE GASTRO-ENTEROLOGIE

MONSIEUR LE DOCTEUR GEROLAMI
MONSIEUR LE DOCTEUR FOUILLOUX
MONSIEUR LE DOCTEUR DECK
MONSIEUR LE DOCTEUR CAMATTE
MONSIEUR LE DOCTEUR LEGRE
MONSIEUR LE DOCTEUR TRONCONI
MONSIEUR LE DOCTEUR GRANJON
MONSIEUR LE DOCTEUR LAFON

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MADEMOISELLE A.M. AUTARD

qui a trés largement contribué à l'étude histochimique dans ce travail.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE ET DU SECRETARIAT DU SERVICE DU Pr. H. MONGES

que j'ai si souvent mis à contribution.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HOPITAL NORD (PROFESSEUR LAFFARGUE)

AU PERSONNEL DES LABORATOIRES D'HISTOLOGIE (SECTEURS NORD ET TIMONE - PROFESSEUR PICARD ET PROFESSEUR VITRY-)

qui m'a aidé dans les techniques de microscopie électronique.

INTRODUCTION·HISTORIQUE

INTRODUCTION - HISTORIQUE

MALADIE CŒLIAQUE ET SPRUE TROPICALE

En 1888 GEE publiait ses observations concernant "l' affection coeliaque". Il décrivait ses manifestations digestives, dominées par la diarrhée, survenant chez des sujets de tout âge, mais surtout de jeunes enfants. Il considérait que la "maladie coeliaque", survenant chez des sujets n'ayant jamais quitté la zone tempérée, et la "sprue tropicale", observée à l'époque aux Indes, constituaient une même entité. (Ces 2 appellations utilisaient des termes déjà très anciens : ARETAEUS parle déjà de maladie coeliaque au 2e siècle après Jésus-Christ (1), et KETELAER emploie le terme de "sprow" en 1715).

Ainsi était déjà posé le problème des relations entre l'affection observée chez l'enfant et celle observée chez l'adulte d'une part, et les formes tropicale et non tropicale d'autre part.

La multiplicité des appellations employées témoigne de la confusion qui régna pendant près d'un demi-siècle.

Il fallut en effet plusieurs dizaines d'années pour que le débat fût tranché et que l'on parvienne à la conception actuelle qui distingue :

- La maladie coeliaque (ou entéropathie au gluten) avec sa forme infantile (maladie de GEE, maladie coeliaque de l'enfant ou souvent simplement "maladie coeliaque") et sa forme de l'adulte (maladie coeliaque de l'adulte, sprue non tropicale, sprue nostras, stéatorrhée idiopathique ou sprue coeliaque), ces deux formes constituant une même entité.
- La sprue tropicale, considérée comme une affection voisine, mais différente par sa répartition géographique, sa pathogénie et son traitement.

Le rapprochement des 2 formes de la maladie coeliaque a été effectué grâce à la découverte du rôle du gluten dans la génèse de la maladie coeliaque de l'enfant (DICKE 82) puis de l'adulte, et par la constatation de lésions histologiques intestinales identiques et réversibles, au moins partiellement grâce au régime sans gluten, quel que soit l'âge (ANDERSON 6 , C.E. RUBIN 252).

La distinction entre maladie coeliaque et sprue tropicale repose essentiellement sur une notion géographique, mais aussi sur le fait que le gluten ne semble pas jouer un rôle dans le déterminisme, encore très mystérieux des lésions histologiques de la sprue tropicale. L'efficacité du régime sans gluten n'a jamais été prouvée avec certitude dans cette affection.

ATROPHIES VILLOSITAIRES

L'atrophie villositaire peut être définie, simplement, comme une diminution de la hauteur des villosités, mais nous verrons qu'elle s'accompagne presque toujours d'autres modifications des divers constituants de la muqueuse.

Jusqu'à ces dernières années, l'histoire des atrophies villositaires a été celle des lésions histologiques observées au cours de la sprue, tropicale ou non. En effet on ne connaissait pas d'autres affections capables d'entraîner des lésions analogues des villosités.

C'est à la fin du XIXe siècle que les premières observations concernant les modifications histologiques de la muqueuse intestinale au cours de cette maladie furent faites par MANSON qui pensait déjà que "l'intestin grêle était atrophié" (174), VAN DER BERG et THIN (306).

La première moitié de notre siècle n'apporta pas beaucoup d'éclaircissement sur la nature exacte de ces lésions, et leur réalité même fut très discutée. Dans les travaux de FABER en 1904 (93), BAHR en 1912 (13), JUSTI en 1913 (142), MACKIE et FAIRLEY en 1929 (169), on pouvait pourtant déjà trouver les notions de raccourcissement et d'épaississement des villosités, de dégénérescence de l'épithélium de revêtement et d'infiltration par des cellules rondes. L'accord ne se faisait pas cependant sur la nature primitive ou secondaire de ces altérations.

En 1931 THAYSEN, publia les remarques faites au cours d'une autopsie dans un seul cas de sprue tropicale. Il ne trouvait aucune lésion évidente et en concluait que l'intestin grêle était normal au cours de la sprue, estimant que les anomalies décrites par ses prédécesseurs étaient dues à des artéfacts post-mortem et qu'en fait les quelques modifications insignifiantes observées devaient être considérées comme des phénomènes secondaires produits par la malnutrition (303). Il étendit cette opinion à la sprue non tropicale (304). Ainsi pendant plus de 20 ans l'opinion que l'intestin était normal dans la sprue fut généralement acceptée malgré plusieurs travaux passés inaperçus de MANSON et BAHR en 1941 (175), KOPPISCH en 1947 et MILANES en 1951 (188), qui attiraient l'attention sur les altérations de la muqueuse de l'intestin grêle dans cette affection.

C'est à PAULLEY en 1954 que revient le mérite d'avoir mis un terme à ces discussions en confirmant les modifications pathologiques et notamment l'atrophie villositaire de la muqueuse intestinale prélevée par biopsie chirurgicale chez des sujets présentant une sprue non tropicale (211).

Peu de temps après en 1957, DONIACH et SHINER (282) confirmèrent ces lésions dans la sprue non tropicale grâce à la biopsie pérorale, qui allait donner un essor considérable à l'étude des modifications pathologiques de la muqueuse de l'intestin grêle.

Pendant plusieurs années la majorité des auteurs considérèrent que l'atrophie villositaire était synonyme de sprue, donc, en pratique dans nos régions, de maladie coeliaque. Puis la pratique de la biopsie pérorale se

généralisant de nombreux travaux furent entrepris à la recherche d'anomalies analogues dans d'autres affections (MARKS 177, COLLINS 51, HINDLE 127, ASTALDI 7 , STANFIELD 295, TOWNLEY 312). Ils ont permis d'aboutir à l'opinion qu'on ne peut plus actuellement considérer l'atrophie villositaire comme pathognomonique de la sprue.

Par ailleurs de nombreuses techniques ont pu être appliquées à l'étude de la muqueuse intestinale. Notamment la microscopie électronique, l'histo- et cyto-chimie, l'immuno-histochimie et histoautoradiographie ont permis une meilleure compréhension des lésions intestinales.

Cependant une dernière étape capitale de l'étude des atrophies villositaires reste à franchir : c'est celle de leur pathogénie : si la responsabilité du gluten est évidente dans un grand nombre de cas, son mécanisme d'action reste inconnu. Peut-être la compréhension de cette pathogénie permettra-t-elle de ramener une unité dans le cadre des "atrophies villositaires" où semble régner actuellement une certaine confusion.

1ere partie
METHODES DE PRÉLÈVEMENT

Chapitre I

LES DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES

L'histoire des atrophies villositaires a, nous l'avons vu, été divisée schématiquement en 3 périodes, correspondant chacune à un mode de prélèvement : prélèvement autopsique, prêtant à discussion, prélèvement chirurgical affirmant la réalité de l'atrophie villositaire, prélèvement par biopsie pérorale, permettant de multiplier considérablement les examens chez un même malade, et qui a fait faire des progrès extrêmement importants dans la connaissance de la morphologie et de la fonction de l'intestin grêle normal et pathologique.

I — LE PRELEVEMENT AUTOPSIQUE

Longtemps seul utilisé, il ne permet d'obtenir que des renseignements limités sur la structure de la muqueuse de l'intestin grêle. En effet l'autolyse de l'épithélium de surface est très rapide. Il est évidemment absolument impossible d'effectuer une étude cytologique, enzymatique ou ultrastructurale sur de tels prélèvements.

Cependant l'architecture du chorion sous jacent à l'épithélium est relativement bien conservée, ce qui permet encore une appréciation correcte de la morphologie de la surface de la muqueuse grâce à l'examen à la loupe binoculaire (BARRY 19 , MARKS 177).

Parfois même la disparition de l'épithélium permet d'étudier plus précisément certaines zones (orifice des glandes, espaces intervillositaires) difficiles à observer à la loupe binoculaire sur un prélèvement "frais", lorsque l'épithélium intact est encore en place (CREAMER 69, LŒHRY 161).

Ce mode de prélèvement a en outre d'autres avantages : il permet d'étudier facilement la totalité de la muqueuse de l'intestin grêle, et donc de préciser l'extension et la distribution des lésions (CREAMER 69), LŒHRY 161).

Il rend possible des études statistiques en examinant systématiquement le grêle au cours d'autopsies pratiquées pour d'autres causes (MARKS 177). Ainsi ont pu être déterminées les caractéristiques de la muqueuse chez des sujets "témoins".

Cependant nous pensons qu'il faut émettre certaines réserves dans l'interprétation de ces résultats. En effet l'examen à la loupe binoculaire de la muqueuse "fraîche" est déjà souvent difficile et les interprétations discutées. La muqueuse en voie d'autolyse présente en plus des artéfacts qui augmentent ces difficultés d'interprétation.

II – LE PRELEVEMENT CHIRURGICAL

Il a l'avantage de traumatiser très peu la muqueuse, d'être au besoin suffisamment large. Il permet également l'étude de la muqueuse de sujets "témoins" lorsqu'il est pratiqué au cours d'une intervention portant sur la cavité abdominale.

III – LE PRELEVEMENT PAR BIOPSIE PERORALE

Les prélèvements autopsiques et chirurgicaux étaient évidemment très insuffisants pour une étude de pratique courante de la muqueuse de l'intestin grêle. Il était difficile, et peu licite, d'effectuer une biopsie chirurgicale pour explorer tout le syndrome diarrhéique chronique, et encore plus difficile de répéter ces prélèvements pour contrôler l'effet du traitement, (régime sans gluten en particulier, au cours des maladies cœliaques).

Ces difficultés ont amené plusieurs auteurs à rechercher un moyen simple et peu traumatisant de prélèvement et ils ont évidemment pensé à effectuer ce dernier par voie orale. ROYER 248 en 1955 réalise une sonde pour biopsie duodénale dérivée de la sonde à biopsie gastrique de WOOD, et SHINER (276) parvient à pratiquer des biopsies jéjunales en 1956 avec une sonde d'un type voisin. Le principe de ces sondes est assez simple : La muqueuse aspirée par l'orifice latéral d'une capsule est sectionnée par un couteau cylindrique actionné à distance par un fil d'acier. Cependant ces sondes sont assez rigides, du fait de la présence du fil d'acier et ne permettent d'atteindre que le grêle proximal.

CROSBY (70) en 1957 supprime les inconvénients dus au fil d'acier en mettant au point une capsule où le mouvement du couteau est déclenché par une simple aspiration.

En 1959 DEBRAY propose une sonde qui a été ensuite améliorée, la sonde actuelle ayant une double tubulure, très souple. La capsule est lestée par un ballonnet contenant du mercure. Le déclenchement du couteau s'effectue grâce à une pression hydraulique, exercée dans la 1ère tubulure et qui en outre amène le fragment biopsique à l'extérieur par la 2ème tubulure. L'orifice de la capsule s'ouvre à nouveau sous l'action d'un ressort après l'arrêt de la pression, permettant des prélèvements répétés, étagés le long du grêle et échelonnés dans le temps (DUPUY 88).

BRANDBORG, RUBIN et QUINTON (31) ont réalisé, la même année, une sonde permettant également des biopsies répétées.

CHELI proposa en 1961 une sonde semi-rigide voisine de celle de CROSBY, le déclenchement du couteau étant commandé par insufflation d'air (44).

Enfin CARREY en 1964 proposa une sonde très simplifiée à tubulure de très petit diamètre et très flexible. L'entrée de la muqueuse dans la capsule lestée par un ballonnet contenant du mercure, et sa section sont réalisées par la même aspiration au moyen d'une seringue (39).

D'autres auteurs ont proposé des types de sondes qui ne sont en général que des variantes des principales sondes que nous venons de décrire.

Chapitre II

NOS METHODES DE PRELEVEMENT

I — PRELEVEMENT AUTOPSIQUE

Nous n'avons jamais utilisé, dans cette étude, de prélèvement autopsique, aucun de nos malades n'étant décédé.

II — PRELEVEMENT CHIRURGICAL

Nous avons utilisé à 3 reprises un prélèvement chirurgical (cf 2e partie, Chapitre II).

Dans un cas (Obs. n° 6) le prélèvement a été obtenu lors d'une intervention visant à obtenir une biopsie rénale, une biopsie hépatique et une biopsie jéjunale, car la malade présentait un syndrome hépatique et rénal grave, et des antécédents de maladie cœliaque de l'enfance.

Dans le 2e cas (Obs. n° 7) la biopsie a été pratiquée au cours d'une laparotomie exploratrice destinée à vérifier l'état anatomique de la totalité de l'intestin grêle devant des images radiologiques très suspectes de malignité.

Dans le 3e cas (Obs. n° 11) l'étude a porté sur la pièce de résection iléale effectuée pour sténoses multiples non spécifiques de l'iléon.

III — PRELEVEMENT PAR BIOPSIE PERORALE

Tous nos autres prélèvements ont été effectués par voie pérorale :

A - LES SONDES

Nous avons utilisé 3 types de sondes :

- La sonde de CARREY, qui a l'avantage de sa simplicité et de son

prix relativement peu élevé. Cependant elle a l'inconvénient de ramener soit un seul, soit plusieurs fragments (maximum 4 ou 5) d'assez grande taille, sans qu'il soit possible dans ce dernier cas de repérer la chronologie et donc le siège des prélèvements. En effet tous les fragments sont ramenés en même temps lorsqu'on retire la capsule. Il n'est donc pas possible, en outre, d'être sûr de la réalité de la biopsie avant de retirer complètement la sonde. Par ailleurs la tubulure très fine et très souple n'est pas radio-opaque, est fragile et ne permet pas de pousser la capsule pour la faire progresser. Il faut ainsi souvent plusieurs heures (en moyenne 2 à 4) pour que la sonde arrive jusqu'à l'angle de Treitz, malgré les changements de position du malade, destinés à aider la progression de la capsule par la pesanteur.

- La sonde de CHELI ne ramène qu'un seul fragment, l'orifice de la capsule restant fermé après son déclenchement. Le prélèvement est de taille habituellement assez importante et peu traumatisé. Ici non plus on ne peut savoir si la biopsie a réussi qu'après avoir retiré complètement la sonde. Par contre cette sonde est radio-opaque, ce qui facilite beaucoup le repérage radioscopique de son trajet, et semi-rigide, ce qui permet souvent d'atteindre l'angle de Treitz en 1/2 h à 1 heure.

- La sonde de DEBRAY, à prélèvements multiples est d'un grand intérêt car elle permet des biopsies étagées dont on peut repérer la topographie et la chronologie. En effet, les fragments sont immédiatement ramenés à l'extérieur, la capsule restant en place. La souplesse et le caractère non radio-opaque de la double tubulure expose aux mêmes critiques que la sonde de CARREY. La lenteur de la progression réduit l'intérêt de la possibilité des biopsies étagées. La patience du malade ne permet en effet que rarement de dépasser l'angle de Treitz ou au mieux la 1ère anse jéjunale.

Ceci nous a amené à modifier cette sonde en ajoutant un tube en polyéthylène de 7 mm de diamètre environ, engainant les 2 tubulures souples. Ce tube permet de pousser la capsule et, étant légèrement radio-opaque de repérer le trajet de la sonde en radiscopie. La relative rigidité de ce tube empêche la capsule d'aller au-delà de la 1ère anse jéjunale ou de l'angle de Treits. Mais ce niveau est atteint beaucoup plus rapidement qu' avec la sonde d'origine, le plus souvent en moins d'une heure, parfois en quelques minutes. Il semble que les fragments ramenés par ce type de sonde présentent plus d'artéfacts liés à des traumatismes mécaniques.

B - LE SUJET

A jeun depuis la veille au soir, il ne reçoit pratiquement jamais d'anesthésie pharyngée, et très rarement de prémédication, l'examen étant parfaitement indolore. Par contre 2 ampoules de métoclopramide (Primpéran) sont presque systématiquement injectées par voie veineuse si le pylore n'est pas immédiatement franchi.

C - LES PRELEVEMENTS

Leur siège exact est repéré en radioscopie avec l'amplificateur de

brillance qui a permis de suivre la progression de la capsule. Si la sonde permet plusieurs prélèvements, elle est retirée de quelques centimètres entre chacun d'eux de façon à obtenir un échantillonnage varié de la muqueuse.

Avec la sonde de DEBRAY nous prélevons couramment 3 à 6 fragments. Nous n'avons jamais dépassé 10 prélèvements en une même séance.

2eme partie

LA MUQUEUSE INTESTINALE NORMALE

Introduction

De nombreuses techniques sont venues assez récemment enrichir nos connaissances sur la muqueuse intestinale. L'examen histologique classique, qui reste très précieux et irremplaçable, est actuellement complété par toute une gamme de méthodes.

Les unes sont destinées à étudier le relief de la muqueuse, dont la disposition exacte est difficile à saisir par une simple étude histologique en deux dimensions.

Elles font appel à la loupe binoculaire ("dissecting microscope") dispositif très simple, ne nécessitant pratiquement aucune préparation spéciale de la muqueuse, et, depuis peu, au microscope électronique à balayage donnant une image en relief de la surface du tissu d'une finesse remarquable et capable d'atteindre des grossissements considérables, mais qui nécessite un matériel et une préparation de la muqueuse très complexes.

D'autres sont destinées à faire une étude ultrastructurale, à l'échelle de la cellule : il s'agit de la microscopie électronique à transmission.

D'autres enfin ont pour but de compléter l'étude morphologique de la muqueuse tout en essayant de mettre en évidence des mécanismes dynamiques ou fonctionnels dont elle est le siège. C'est le cas de l'histochimie, et en particulier de l'histoenzymologie, de l'immuno-fluorescence et de l'histoautoradiographie.

Nous avons volontairement détaillé cette étude de la muqueuse normale. En effet elle est indispensable à la compréhension des états pathologiques et en outre elle permettra de clarifier et de simplifier l'exposé de l'étude de la muqueuse au cours des atrophies villositaires, dans lequel nous pourrons nous contenter de décrire les modifications pathologiques, sans avoir beoin de revenir sur les notions exposées ici.

Chapitre I

EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE

I — LES VILLOSITES

Observée à la loupe binoculaire, la surface de la muqueuse normale de l'intestin grêle présente un relief très particulier, comportant de nombreuses villosités dont la forme peut varier assez considérablement selon les sujets et selon le siège. (BOOTH 29, HOLMES 130, ROY-CHOUDURY 246, MONGES 192, COUGARD 53, STEWART 296).

A - VILLOSITES EN FORME DE DOIGT DE GANT

Le premier type est la villosité en forme de doigt de gant. C'est l'aspect le plus classique : saillie digitiforme longue et fine, cylindrique, en général légèrement applatie transversalement, à surface souvent discrètement festonnée, parcourue de fins "sillons" discontinus, à disposition grossièrement horizontale. Lorsque la préparation est examinée immédiatement après le prélèvement, on distingue nettement le réseau sineux et anastomotique des vaisseaux sanguins de l'axe villositaire. Une arcade vasculaire longe l'épithélium de surface qui apparaît sous la forme d'un étroit liseré clair. Il est assez rare de rencontrer uniquement ce type de villosité dans le duodénum et au niveau de l'angle de TREITZ où le deuxième type de villosité est plus fréquent.

B - VILLOSITES EN FORME DE FEUILLE

La villosité en forme de feuille a une morphologie qui n'est bien reconnue qu'à la loupe binoculaire. Elle doit être considérée comme un aspect normal (COCCO 50, STEWART 296, MONGES 191, COUGARD 53). De hauteur analogue à celle du type précédent, elle est plus large, en forme de lamelle. Cette largeur pouvant être très importante, il est commode de distinguer les "villosités en feuilles étroites" et les "villosités en feuilles larges".

En outre ces villosités peuvent parfois s'accoler entre elles, par leurs bords, leurs sommets, leurs faces latérales.

Quand ces accolements sont importants on parle de "muqueuse à feuilles accolées".

Rares dans l'iléon, les villosités "en feuilles" sont par contre nombreuses dans le duodénum où elles sont souvent larges et accolées. Dans le jéjunum, en particulier près de l'angle de Treitz elles sont fréquemment associées avec des villosités en doigt de gant.

II — LES ORIFICES DES GLANDES

Entre les villosités s'ouvrent les cryptes ou glandes de Lieberkühn. Leurs orifices ne sont habituellement pas visibles à la loupe binoculaire, car ils sont masqués par les villosités. LOEHRY et CREAMER (162) en utilisant une muqueuse dont l'épithélium s'est autolysé les ont bien visualisés. Il y a plusieurs orifices de glande pour une villosité.

De plus ces auteurs ont observé de fines "crêtes inter-villositaires", situées entre les orifices des glandes, qu'elles séparent, et qui montent vers la base des villosités. Ainsi la zone de jonction entre cryptes et villosités est très tourmentée.

Chapitre II

HISTOLOGIE CLASSIQUE

La muqueuse, couche interne de la paroi intestinale est soulevée par les valvules conniventes, replis permanents dont l'axe est formé par la sous muqueuse et qui soulèvent donc la muscularis mucosae. Ces plis diminuent puis disparaissent au niveau de l'iléon.

La muqueuse présente deux zones : la couche des villosités intestinales et la couche des cryptes ou glandes de LIEBERKÜHN.

I — LES VILLOSITES INTESTINALES

A - MORPHOLOGIE GENERALE ET MENSURATIONS

Les villosités sont formées d'un axe conjonctivo-vasculaire (chorion villositaire) recouvert d'un épithélium cylindrique simple. On retrouve le plus souvent le caractère nettement festonné de la surface épithéliale correspondant aux "sillons" observés sur les villosités à la loupe binoculaire (vraisemblablement en rapport avec la contraction des fibres musculaires lisses du chorion, raccourcissant les villosités).

Au niveau du jéjunum leur hauteur est en moyenne de 40 à 525 µ (cf Tableau I) et leur largeur (mesurée à la moitié de leur hauteur) de 110 à 150 µ, en moyenne, avec des larges variations pour cette dernière valeur. En effet une villosité en forme de feuille peut avoir une largeur identique à celle d'une villosité en doigt de gant lorsqu'elle est coupée transversalement, mais apparaître très élargie lorsque sa section est oblique.

Dans le duodénum certaines villosités sont un peu moins hautes (250 à 500 µ) et apparaissent assez souvent plus larges, car le nombre des villosités en feuilles est plus grand à ce niveau.

Les villosités peuvent également prendre un aspect bi ou même trifollié, présenter des angulations ou s'unir par leur sommet, morphologie aisément expliquée par les accollements villositaires bien observés à la loupe binoculaire, et particulièrement fréquents dans le duodénum.

Tableau I - MENSURATIONS HISTOLOGIQUES (moyennes) AU NIVEAU DU JEJUNUM DE SUJETS TEMOINS. RESULTATS EXPRIMES EN MICRONS (μ)

AUTEURS	Hauteur des villosités	Hauteur de la couche desglandes	Hauteur totale de la muqueuse	Hauteur des cellules absorbantes
SHINER et coll. ( )	430	170	600	34
MADANAGOPALAN et coll. ( )	525	174	697	39
ROY-CHOUDHURY et coll. ( )	427	150	-	-
STEWART et coll. (296)	489	109	-	32,7
MATUCHANSKY et coll. (184)	432	120	552	45

STEWART et coll. (296) et MATUCHANSKY et coll. (184) ont trouvé au niveau de l'iléon une hauteur villositaire moyenne analogue à celle du jéjunum.

B - L'EPITHELIUM VILLOSITAIRE

Il est formé d'une seule couche de cellules absorbantes (entérocytes), de cellules caliciformes nettement moins nombreuses et de cellules chromoargentaffines, beaucoup plus rares.

1 - LES CELLULES ABSORBANTES

Les cellules absorbantes sont des cellules prismatiques à plateau strié de 30 à 45 μ de hauteur en moyenne (cf Tableau I). Leur largeur représente toujours beaucoup moins du 1/3 de leur hauteur (PEARSE 213). Le noyau ovalaire et même souvent très allongé, est situé le plus souvent au 1/3 inférieur de la cellule, parallèlement à son grand axe. Le pôle apical présente un plateau strié, bande régulière formée de très fines stries perpendiculaires à la surface, et, à la jonction entre 2 cellules une bandelette obturante ou cadre de fermeture. Sous le plateau strié se trouve une fine bande cytoplasmique claire, correspondant au feutrage terminal observé en microscopie électronique. Le chondriome (mitochondries) est

réparti en 2 groupes, l'un sous apical, l'autre basal. Au-dessus du noyau se trouve la zone de GOLGI. Les cellules absorbantes ne présentent habituellement pas de mitose (TRIER 316).

2 - LES CELLULES CALICIFORMES

Les cellules caliciformes se trouvent de place en place entre les entérocytes, dans la proportion d'environ 1 pour 4 ou 5 entérocytes. Dans leur base effilée se trouve le noyau, ovoïde ou le plus souvent déprimé en cupule. Le corps, renflé, contient de nombreux grains de mucigène, occupant les 2/3 superficiels de la cellule. Ce mucigène est excrété au pôle apical, un peu rétréci, et contribue à l'entretien d'une mince lame de mucus à la surface de l'épithélium ; les cellules caliciformes remplies de mucigène sont relativement moins nombreuses vers le sommet de la villosité (PADYKULA 207).

3 - LES CELLULES CHROMOARGENTAFFINES

Les cellules chromoargentaffines ou entérochromaffines ou cellules de KULTSCHITZKY - MASSON sont rares au niveau des villosités. Leur extrémité basale est renflée, leur extrémité apicale effilée. Leur noyau clair, vésiculeux, est situé dans le 1/3 basal. Elles sont surtout caractérisées par de fines granulations infranucléaires, peu reconnaissables en technique ordinaire, mais cependant bien visibles sur les coupes semi fines colorées au bleu de toluidine. Elles sont bien mises en évidence par diverses méthodes histochimiques (cf Chap. IV).

4 - LES CELLULES NON EPITHELIALES

A l'intérieur de l'épithélium, on note la présence d'un assez grand nombre de cellules non épithéliales. Essentiellement des lymphocytes (théliolymphocytes) (CRABBE 55) dont le nombre varie, chez le sujet normal de 6 à 40 pour 100 cellules épithéliales (FERGUSSON 96), mais aussi des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes en nombre nettement inférieur. Il n'a pas été noté de plasmocytes en position intra-épithéliale.

C - LA MEMBRANE BASALE

C'est une mince membrane, transparente et hyaline, qui paraît, en microscopie optique constituée par une substance amorphe, et des fibres de réticuline qui se prolongent dans le tissu conjonctif sous jacent.

D - LE CHORION

Il forme l'axe des villosités. Le tissu conjonctif qui le constitue contient dans ses mailles de réticuline des fibroblastes, des cellules réticulaires, des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes et des macrophages (CLARK 48 , ASTALDI 7). Le chylifère central a souvent sur les coupes une lumière virtuelle. Borgne par son extrémité supérieure, il se draine par le réseau lymphatique muqueux.

Une très fine artériole monte de façon sinueuse dans la villosité et se divise en formant une arcade puis un réseau capillaire dense situés

immédiatement sous l'épithélium et drainés par 2 veinules (NYLANDER 200 SPANNER 293). Evidemment s'il s'agit d'une villosité en forme de feuille large, il existe dans l'axe conjonctif plusieurs artères, veines et lymphatiques.

Des fibres musculaires lisses (muscle de BRÜCKE) se disposent autour du chylifère central et s'insèrent "en échelle" au niveau de la membrane basale de l'épithélium (il est responsable du mouvement des villosités et de la progression du liquide contenu dans le canal lymphatique).

II — LES GLANDES DE LIEBERKÜHN

A - MORPHOLOGIE GENERALE ET MENSURATIONS

Au fond des espaces intervilleux, l'épithélium des villosités se prolonge sous forme de glandes tubuleuses simples, tantôt rectilignes tantôt franchement sinueuses, souvent appelées "cryptes", qui s'enfoncent dans le chorion jusqu'à la muscularis mucosae.

La zone des glandes a une épaisseur moyenne de 100 à 200 µ, avec d'assez larges variations (cf Tableau I).

Ainsi la hauteur totale moyenne de la muqueuse varie entre 550 et 700 µ. Le rapport de la hauteur de la zone des glandes à la hauteur de la zone des villosités est normalement voisin de 0,30 (METAYER 187), les villosités occupant des 3/4 aux 4/5 de l'épaisseur totale de la muqueuse (W. RUBIN 258).

B - L'EPITHELIUM DES GLANDES DE LIEBERKÜHN

Il est composé de cellules indifférenciées, constituant la majeure partie de la population cellulaire, de cellules caliciformes, de cellules chromoargentaffines, et de cellules de PANETH.

1 - LES CELLULES INDIFFERENCIEES

Les cellules indifférenciées ont une morphologie voisine des cellules absorbantes dont elles diffèrent cependant par :

- leur forme : elles sont un peu moins hautes et un peu plus larges ;

- surtout leur plateau strié qui diminue très rapidement d'importance et finit par disparaître lorsqu'on descend vers le fond de la glande ;

- la présence dans le cytoplasme apical de très petits grains (vraisemblablement grains de sécrétion) peu nombreux souvent mal visibles sur les coupes habituelles mais observés nettement sur des coupes "semi-fines" (inclusion dans Epon - Araldite cf 3e partie, Chap. III) examinées avec l'objectif à immersion (W. RUBIN 259) ;

- la fréquence de leurs mitoses. On peut déterminer l'index mitotique, nombre de mitoses pour 100 cellules épithéliales (BERTALANFY 24 ,

SHINER 282, STEWART 296). Les résultats obtenus varient selon les auteurs, les cellules en mitose n'étant pas toujours faciles à reconnaître, surtout en début de prophase et en fin de télophase (que certains excluent de leur compte pour cette raison). De plus le pourcentage des mitoses est calculé tantôt au niveau de la totalité de l'épithélium (STEWART 296) tantôt seulement au niveau des glandes (SHINER 282). L'index a une valeur pour comparer une muqueuse pathologique à une muqueuse normale lorsque le même observateur utilise toujours les mêmes critères. Il semble que la valeur moyenne de cet index se situe autour de 2 % (CERF 41).

2 - LES CELLULES DE PANETH

Les cellules de PANETH sont situées au fond des glandes. Elles sont parfois groupées par 2 ou 3. Elles ont une forme pyramidale. Leur noyau est basal et leur cytoplasme est rempli de grosses granulations rondes, très réfringentes, colorées en rose vif par l'hémalun-éosine et en bleu foncé par le bleu de toluidine.

3 - LES CELLULES CALICIFORMES ET LES CELLULES CHROMOARGENTAFFINES

Les cellules caliciformes sont un peu moins nombreuses que dans les villosités, alors que les cellules argentaffines sont plus nombreuses. Leur morphologie par contre ne varie pratiquement pas avec leur localisation.

4 - LES CELLULES NON EPITHELIALES

On retrouve à ce niveau les mêmes cellules non épithéliales migratrices que dans l'épithélium villositaire.

C - LA MEMBRANE BASALE

La membranne basale : Elle est à ce niveau identique à celle qui a été décrite sous l'épithélium des villosités.

D - LE CHORION

Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des filets nerveux et les mêmes éléments cellulaires qu'au niveau des villosités. Par place des follicules lymphoïdes se développent occupant muqueuse et sous-muqueuse et peuvent en confluant former des plaques de PEYER (iléon). A leur niveau la surface de la muqueuse est dépourvue de villosités.

III RECONSTITUTION TRIDIMENTIONNELLE

COCCO, DOHRMANN et HENDRIX (50) ont pratiqué la "reconstitution" de muqueuse jéjunale normale à partir de coupes sériées perpendiculaires et parallèles à la surface de la muqueuse. Ils ont trouvé une

morphologie des villosités absolument identique, bien entendu, à celle observée à la loupe binoculaire, mais surtout ils ont bien pu étudier la zone de transition entre les villosités et les glandes, difficilement accessible à la loupe binoculaire.

Sous une villosité se trouve une zone du chorion dépourvue de glande ("villous core"). Autour d'elle se dispose, de façon irrégulière, un nombre variable de glandes (de 6 à 20 et même plus). Ces glandes confluent par groupes de 4 ou 5 pour former des "vestibules". Plus haut, ceux-ci fusionnent eux-mêmes pour former un "bassin circum-villositaire", qui entoure la base de la villosité. A un niveau encore supérieur, les différents "bassins" communiquent entre eux pour former un espace intervillositaire continu.

LOEHRY et CREAMER (161), en utilisant la même méthode combinée à l'examen à la loupe binoculaire sur muqueuse à épithélium autolysé (cf 2e partie, Chap. I) observent en effet des "crêtes intervillositaires", très fines à l'état normal. Ce sont ces crêtes qui forment les parois des dépressions appelées "bassins intervilleux" et "vestibules" par COCCO et coll.. Ces crêtes seraient le chemin emprunté par les cellules des glandes migrant vers les villosités pour renouveler leur épithélium. Ces observations sont en accord avec les travaux effectués au microscope électronique à balayage (cf 2e partie, Chap. III).

La jonction entre glandes et villosités est donc beaucoup plus complexe que ne le laissent supposer les coupes bidimentionnelles habituelles.

Chapitre III

EXAMEN AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

I - INTRODUCTION

L'utilisation du microscope électronique a transformé l'étude cytologique de l'intestin grêle. Elle a en effet permis d'obtenir des grandissements très élevés qui révellent les structures cellulaires jusque là fort difficiles, voir impossibles à étudier en microscopie optique, en raison de ses limites de pouvoir de résolution. A la microscopie électronique à transmission "classique" permettant une étude ultrastructurale dans un seul plan, est venue s'ajouter très récemment la microscopie électronique à balayage ("scanning microscope") qui permet une étude tridimentionnelle de la muqueuse, mais ne visualise que sa surface. Elle n'est pas actuellement d'utilisation courante.

II - EXAMEN AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A TRANSMISSION

A - L'EPITHELIUM

1 - CELLULES ABSORBANTES DES VILLOSITES

a) - ASPECT TYPIQUE

TRIER (316, 319 , 321), PADYKULA (207), PALAY (208), RUBIN (258), PINK (217).

Les cellules absorbantes sont des cellules prismatiques serrées les unes contre les autres, reposant sur une membrane basale et dont le pôle apical est hautement spécialisé en vue de la fonction d'absorption.

- Les microvillosités

De très nombreuses microvillosités, évaginations cytoplasmiques en doigts de gant, longues et fines, y sont en effet régulièrement disposées , parallèlement au grand axe de la cellule. Chaque cellule en possède entre 1000 et 3000 (SHINER 279, BROWN 34). Leur longueur et leur diamètre varient légèrement selon la localisation de la cellule sur la villosité : 1, 35 μ de longueur et 0, 08 μ de diamètre en moyenne au sommet des villosités, 1 μ et 0,1 μ sur les faces latérales (BROWN 34). Ces microvillosités multiplient la surface absorbante de la cellule par 14 à 39

(PALAY 208, BROWN 34 , ZETTERQVIST 337). Elles sont limitées par la membrane plasmique de structure trilamellaire ("membrane unité" ou "memorane unitaire"), formée d'un feuillet externe et d'un feuillet interne opaques aux électrons séparés par une couche claire (ROBERTSON 243) (Fig. 10). Au niveau des microvillosités la membrane plasmique est un peu plus large (95 à 115 Å) qu'au niveau des faces latérales et du pôle basal (ZETTERQVIST 337, PALAY 208, SJÖSTRAND 291). Au pied des microvillosités la membrane plasmique peut former des invaginations qui s'enfoncent dans le cytoplasme sous jacent.

Un revêtement fibreux ("fuzzy-coat", glycocalyx) de nature polysaccharidique recouvre le sommet des villosités, où il est très dense, et leurs faces latérales (ITO 135 , TRIER 319). Il est formé de fins filaments partant perpendiculairement du feuillet externe de la membrane plasmique (RIFAAT 242) (Fig. 10).

Les microvillosités contiennent un cytoplasme dépourvu d'organites. Leur axe est constitué par 20 à 50 filaments rectilignes d'environ 60 Å de diamètre, qui sont disposés parallèlement à l'axe de la microvillosité, s'enfoncent dans le cytoplasme sous jacent et se terminent dans le feutrage terminal ("terminal-web") (EICHOLZ 90).

- Le feutrage terminal ou lame fibrillaire apicale (LAUMONIER 153):

Il s'étend sur 0,25 à 1 µ au-dessous de la base des microvillosités. Cette zone étroite est très nette dans les cellules villositaires. Elle est dépourvue d'organites et constituée d'une fine trame de filaments, orientés parallèlement à la surface luminale de la cellule (Mc NABB 170) et dont certains semblent en relation avec les filaments de l'axe des microvillosités, et sur les bords latéraux du feutrage avec les complexes de jonction intercellulaire.

- Les connexions intercellulaires :

Les surfaces latérales des cellules sont spécialisées de manière à assurer la cohésion du tissu épithélial. Il existe de fréquents replis des membranes plasmiques, formant parfois des interdigitations très complexes.

Il existe, en outre, des formations chargées d'augmenter l'union des cellules (FAWCETT 95 , FARQUHAR 94). Immédiatement sous la surface libre de l'épithélium se situe la zonula occludens ou jonction étroite ou bandelette obturante, qui correspond à la fusion des feuillets denses externes des membranes plasmiques sur une longueur de 0,1 à 0,2 µ. Il n'y a donc plus d'espace intercellulaire à ce niveau. Aucun passage n'est possible entre l'espace intercellulaire sous jacent et la lumière intestinale.

Au-dessous de la jonction étroite les membranes plasmiques latérales divergent pour former la zonula adhaerens ou jonction intermédiaire ou barre terminale, caractérisée par la présence d'un véritable espace intercellulaire de 200 Å de large rempli d'un matériel amorphe. Ces deux différenciations forment chacune un anneau continu encerclant toutes les cellules de l'épithélium au même niveau ("cadre épicellulaire").

Plus bas se trouve un desmosome (macula adhaerens), comprenant 2 plaques de matériel contrasté disposées sur la face hyaloplasmique du feuillet interne de chaque membrane plasmique, qui paraît, en outre, plus dense à ce niveau, alors que le feuillet externe des membranes n'est pas

modifié. L'espace intercellulaire séparant les deux membranes plasmiques a 240 Å de large et est occupé par un matériel dense divisé en deux par une mince lame contrastée centrale (ZETTERQVIST 337 , PALAY 208 , FARQUHAR 94).

Ainsi un desmosome comprend 7 couches denses, trois pour chaque cellule adjacente (les 2 feuillets de la membrane plasmique, plus la plaque apposée contre le feuillet interne) et un dans l'espace intercellulaire, séparés par 6 couches claires.

L'ensemble formé par ces trois éléments, jonction étroite, jonction intermédiaire, et desmosome, constitue le "complexe de jonction" (FARQUHAR 94).

Les filaments du feutrage terminal convergent vers la jonction étroite et la jonction intermédiaire et d'autres filaments cytoplasmiques se dirigent vers les desmosomes, l'ensemble formant avec les filaments des microvillosités une sorte de "squelette cellulaire" (RUBIN 258).

D'autres desmosomes sont également répartis le long des limites cellulaires, mais deviennent plus rares vers le pôle basal, où l'espace intercellulaire, de 100 à 250 Å ailleurs, s'élargit, parfois de façon considérable. Fréquemment cet espace élargi contient d'assez nombreuses digitations cytoplasmiques provenant des cellules adjacentes.

- Les organites :

Les mitochondries :

Elles ont une forme allongée, parfois sinueuse. Leur structure ne présente pas de particularité notable : leur paroi est formée de deux membranes, la membrane interne s'invaginant pour former de nombreuses crêtes. On note à l'intérieur de la matrice cytoplasmique des grains denses, peu nombreux au niveau des cellules villositaires (TRIER 316).

Les mitochondries tendent à se grouper en 2 contingents : l'un est supranucléaire ; les mitochondries y ont tendance à s'orienter selon le grand axe de la cellule. L'autre, moins important est situé au pôle basal, sous le noyau.

L'appareil de Golgi :

En général bien développé, il est situé dans la région supranucléaire. Il est formé d'empilement de saccules (dictyosomes) donnant naissance à des vésicules et des vacuoles.

Le réticulum endoplasmique :

Il est constitué d'une part d'un réseau de tubules anastomosés dont la membrane limitante porte sur sa face externe de petites particules très denses de ribonucléoproteine, les ribosomes (réticulum endoplasmique granuleux ou ergastoplasme), d'autre part d'un réseau de cavités dépourvu de ribosomes (réticulum endoplasmique lisse ou agranulaire), ces deux variétés de réticulum, en quantité à peu près égale faisant partie d'un même système membranaire intracellulaire.

Bien que prédominant en général dans la partie apicale de la cellule, le réticulum endoplasmique est dispersé dans tout le cytoplasme, mais n'est pas aussi développé que dans les cellules à fonction sécrétrice (PADYKULA

207).

Fréquemment les canaux du réticulum endoplasmique granuleux sont en contact étroit avec les mitochondries sur lesquelles ils se moulent. Souvent on note que leur disposition générale se fait, grossièrement, selon le grand axe de la cellule (PALAY 208).

Les ribosomes peuvent également être libres, non fixés sur la membrane du réticulum. Ils se trouvent alors dans le cytoplasme, soit isolés, soit groupés, en polysomes.

Les lysosomes :

Ce sont des organites intracellulaires de forme variable, mais le plus souvent arrondie. Leur diamètre varie de 600 Å à 2,5 µ (RUBIN 258). Ils sont entourés d'une membrane unitaire empêchant la diffusion des enzymes lytiques (hydrolases acides notamment) qu'ils possèdent. Leur contenu a une densité variable, souvent très forte, avec parfois des zones amorphes granuleuses ou lamellaires, parfois des structures ressemblant à des organites cytoplasmiques semblant à des degrés divers de destruction (vacuole d'autophagie) (DE DUVE 79). Beaucoup ont l'aspect de corps multivésiculaires, contenant de nombreuses petites vésicules limitées elles-mêmes par une membrane.

Les corps contenant de la ferritine ("corps F") qui ont été décrits par HARTMAN (121) représenteraient une variété de lysosomes, réalisant une vacuole d'hétérophagie.

- Autres éléments cytoplasmiques :

Des figures myéliniques sont parfois observées à l'intérieur du cytoplasme, des mitochondries ou surtout des lysosomes (RUBIN W. 258).

Des microtubules se trouvent également dans la matrice cytoplasmique. Ce sont des fines structures rectilignes et tubulaires de diamètre très étroit (220 Å environ) (TRIER 316 , SANDBORN 265).

- Le noyau :

Il ne présente guère de particularités. Situé au tiers inférieur de la cellule, il a une forme générale ovalaire. Ses bords sont lisses ou très légèrement encochés. Il est entouré par une enveloppe nucléaire formée par deux membranes percées de pores et limitant une citerne périnucléaire qui est en communication avec le réticulum endoplasmique.

Un ou plusieurs nucléoles, plus denses sont bien visibles.

Les cellules villositaires ne présentent habituellement pas de mitoses.

b) VARIATIONS MORPHOLOGIQUES

Aspect de dégénérescence (cellule en voie de desquamation)
(CURRAN 71 , GONZALES-ANGULO 113)

Certaines cellules du sommet des villosités peuvent parfois montrer des signes de dégénérescence : diminution de la hauteur cellulaire, déformations et diminution de taille des microvillosités qui peuvent voir leur glycocalyx disparaître, irrégularités du feutrage terminal, dilatation et raréfaction du réticulum endoplasmique, gonflement et diminution du nombre

des mitochondries, augmentation du nombre des lysosomes, apparition de gouttelettes de lipides dans le cytoplasme, dont la matrice prend une densité accrue ; les membranes cellulaires s'épaississent ; le noyau devient condensé et festonné, perd sa position basale. La cellule se sépare parfois de la membrane basale et semble ainsi "flotter" entre deux cellules saines. Par contre les complexes de jonction semblent se maintenir, intacts, jusqu'au moment de la desquamation.

2 - CELLULES INDIFFERENCIEES DES GLANDES DE LIEBERKÜHN

(TRIER 313, 314, 316, TAYLOR 301, RUBIN 258, SHINER 280, TONER 309)

a) ASPECT TYPIQUE

Lorsqu'elles ne se divisent pas, ces cellules sont prismatiques.

- Les microvillosités :

Elles sont présentes, mais plus courtes (longueur moyenne 0,67 µ), plus larges (0,17 µ en moyenne), moins nombreuses (225 par cellules environ), plus dispersées et de direction plus irrégulière que celles des cellules absorbantes (BROWN 34) et ceci d'autant plus que l'on s'éloigne de la bouche des glandes (RUBIN 258).

Des ponts cytoplasmiques unissent parfois 2 microvillosités (TRIER 313). Parfois les microvillosités sont groupées en "bouquets". Le revêtement fibreux (glycocalyx) est bien élaboré, mais nettement visible (Fig. 9).

En certains endroits, au niveau de la surface apicale, des prolongements cytoplasmiques se projettent dans la lumière glandulaire, interrompant la bordure des microvillosités. Ceci se voit parfois chez le sujet à jeun, mais ce phénomène est particulièrement important après stimulation par pilocarpine (TRIER 314).

- Le feutrage terminal :

Il n'est pas bien individualisé.

En effet les groupes de fins filaments de l'axe des microvillosités s'enfoncent assez profondément, souvent de 1 à 3 µ, dans le cytoplasme (TRIER 313). Là ils peuvent rejoindre les filaments venus d'une autre microvillosité et parfois se terminer juste au-dessus d'un centriole, ou se diriger vers un desmosome ou un faisceau de filaments associé à un desmosome ("lateral desmosomal bundle" de RUBIN 258).

- Les connexions intercellulaires :

Le trajet des membranes plasmiques latérales est beaucoup moins sinueux que dans l'épithélium villositaire.

Il n'existe pas de larges espaces intercellulaires au pôle basal.

Les complexes de jonction du pôle apical et les desmosomes, isolés ou groupés en chaîne de 5 ou 6, assurent la cohésion des différentes cellules de l'épithélium glandulaire.

Des filaments parcourent le cytoplasme le long de la membrane plasmique, parallèlement au grand axe de la cellule, au niveau des desmosomes, formant des faisceaux ("lateral desmosomal bundle").

Il existerait donc une sorte de "squelette" associant les microvillosités par l'intermédiaire de leurs filaments avec les faisceaux de filaments, les membranes plasmiques latérales et les desmosomes, et donc avec les cellules adjacentes (RUBIN 258).

- Les organites :

Les mitochondries sont nombreuses, de forme irrégulière, assez volumineuses. Les corps denses intramitochondriaux sont plus nombreux que dans les cellules absorbantes.

L'appareil de Golgi est assez bien développé.

Le réticulum endoplasmique, notamment granuleux, est moins développé et les ribosomes libres plus nombreux que dans les cellules absorbantes.

Il existe quelques lysosomes, parmi lesquels des lysosomes primaires (MOE 190) et des corps multivésiculaires (TRIER 316).

Des centrioles sont souvent observés dans la partie apicale , avec leur structure typique de 9 groupes de 3 tubules.

- Les grains de sécrétion :

Ils sont une des principales caractéristiques de ces cellules. Situés dans la moitié apicale du cytoplasme, ils sont entourés d'une membrane, ont une forme sphérique et mesurent de 700 Å à 1 µ de diamètre (RUBIN W. 258). Leur contenu est en général homogène, mais parfois présente des "mottes". Ces grains sont excrétés dans la lumière glandulaire soit de façon mérocrine (expulsion du grain seul), soit de façon apocrine (expulsion d'une partie du cytoplasme avec le grain de secrétion) (TRIER 313). Cette secrétion est nettement augmentée par l'injection de pilocarpine (TRIER 314). Sa nature chimique exacte est inconnue.

b) VARIATIONS MORPHOLOGIQUES

Elles s'observent selon l'état fonctionnel, la différenciation ou la topographie des cellules.

. Les cellules en mitose, assez nombreuses dans les glandes, deviennent arrondies, mais gardent leur contact avec la lumière. La chromatine prend une position plus apicale. Les autres caractères ultrastructuraux ne sont pas modifiés (RUBIN W. 258).

. TRIER (313) a observé des cellules indifférenciées au fond des glandes, entre les cellules de Paneth qui présentent un noyau curieusement polylobé, ressemblant à celui des polynucléaires, avec parfois une matrice cytoplasmique nettement moins opaque aux électrons que les autres cellules glandulaires et une accumulation frappante de mitochondries.

Ce même auteur a, par ailleurs, trouvé dans certaines cellules indifférenciées, des grains de 250 Å de diamètre, non entourés d'une membrane, très denses aux électrons et semblant être des grains de glycogène.

. SHINER (279, 280) décrit des cellules jeunes ou " immatures ". Elles occupent une position proche de la basale et atteignent rarement la lumière glandulaire.

Leur matrice cytoplasmique, moins dense que celle des autres cellules, est remplie de ribosomes libres groupés en polysomes.

L'appareil de Golgi, les mitochondries et le reticulum endoplasmique sont très peu développés. Le noyau est arrondi et en position centrale ou basale.

L'auteur, se basant sur des arguments morphologiques, émet l'hypothèse qu'il existerait deux types de cellules "précurseurs" : Les cellules jeunes ou "immatures" et les cellules indifférenciées. Ces dernières pourraient être à l'origine de cellules absorbantes qui migrent pour former l'épithélium villositaire et de cellules sécrétoires : cellules caliciformes dont certaines migrent dans les villosités, et cellules de Paneth, qui restent dans les glandes.

3 - CELLULES CALICIFORMES

(TRIER 316, FREEMAN 102, 103, 104)

a) ASPECT TYPIQUE

Le noyau, parfois de forme semi circulaire, est situé dans la base, ou pied, zone rétrécie du cytoplasme, alors que la région située entre le noyau et la surface apicale est distendue par de nombreux grains de mucigène, serrés les uns contre les autres. De 1 à 3 μ de diamètre ces grains, limités par une fine membrane, ont une densité aux électrons qui peut varier considérablement dans une même cellule. Les grains nouvellement formés poussent les plus anciens vers le pôle apical de la cellule. Certains peuvent fusionner.

Une excrétion apocrine a été observée (FREEMAN 102, RUBIN 258) avec expulsion hors de la cellule d'une toute petite portion de la membrane plasmique apicale, du cytoplasme et des organites qu'il contient, en même temps que les granules, dont la membrane limitante va ensuite se rompre, libérant le mucus.

Cependant dans certains cas on a pu observer également une sécrétion mérocrine : Certains granules deviennent plus gros, de forme plus irrégulière, moins homogènes, vers la surface apicale.

En certains point le mucus paraît sortir dans la lumière à travers des orifices de la surface apicale, entre les microvillosités, la membrane qui limitait le granule étant incorporé dans la membrane plasmique apicale (TRIER 316, RUBIN 258).

Les microvillosités de la surface apicale sont semblables à celles des cellules absorbantes, mais nettement moins nombreuses et plus irrégulières en taille et forme.

Le feutrage terminal est peu développé et souvent incomplet ou absent.

Les membranes plasmiques latérales ont la même structure que celles des cellules absorbantes et il existe les mêmes complexes de jonction.

L'appareil de Golgi, très développé est situé dans la région supranucléaire. Il a parfois la forme d'une coupe à convexité située vers le noyau. Les saccules golgiennes se dilatent dans la concavité de cette coupe et, dans la région centrale, leur taille est voisine de celle des plus petits

grains de mucigène, auxquels elles vont vraisemblablement donner naissance elles-mêmes.

Le réticulum endoplasmique est assez développé et les mitochondries disséminées dans la matrice cytoplasmique habituellement peu abondante et très dense aux électrons.

b) VARIATIONS MORPHOLOGIQUES

Toutes les cellules caliciformes ne sont pas aussi typiques.

En effet, certaines, lorsqu'elles contiennent peu de mucigène, peuvent ressembler à des cellules indifférenciées des glandes. Cependant elles peuvent en général être facilement identifiées par les quelques grains de mucigène qu'elles contiennent, un ergastoplasme et surtout un appareil de Golgi très développés, au sein d'une matrice cytoplasmique plus opaque que celle des cellules indifférenciées (TRIER).

4 - CELLULES DE PANETH

(HALLY 117, TRIER 313, 316, RUBIN 258)

Les cellules de Paneth sont plus larges à leur base qu'à leur pôle apical. Le noyau, plus ou moins arrondi est situé au pôle basal.

Les microvillosités, quoique présentes sur la surface apicale sont nettement moins nombreuses et plus irrégulières que celles des cellules indifférenciées.

La caractéristique essentielle de ces cellules est la présence entre le noyau et la surface apicale de grains sécrétoires, sphériques, de grande taille, atteignant souvent 2 à 4 µ de diamètre, limités par une membrane et contenant un matériel d'aspect homogène et dense.

Quelques grains, situés surtout à l'intérieur ou près de la zone de Golgi, peuvent être moins denses aux électrons que les autres. Il n'existe pas chez l'homme (ni le rat) de halo clair périphérique, à l'intérieur des grains, comme c'est le cas chez la souris. Ces grains peuvent avoir une sécrétion apocrine (RUBIN 258, TRIER 316) ou mérocrine (TRIER, observation non publiée). Leur nature chimique exacte reste inconnue.

L'appareil de Golgi est très développé. De nombreuses vésicules golgiennes contiennent un matériel analogue à celui des grains et en certains endroits leur membrane paraît fusionner avec celle des grains de sécrétion ; ceci suggère que le contenu des vésicules est incorporé dans les grains.

Le réticulum endoplasmique granuleux est très développé, du type de celui que l'on trouve dans les cellules à sécrétion protéique. Il est particulièrement abondant dans la région basale, mais s'étend également dans tout le cytoplasme.

Mitochondries et lysosomes sont dispersés dans le cytoplasme. On rencontre fréquemment des centrioles, de structure identique à ceux des cellules indifférenciées.

5 - CELLULES CHROMOARGENTAFFINES

(TAYOR 302 , TRIER 316 , , TONER 309 , LABÓ 147)

Ce sont des éléments de forme variable, mais assez grossièrement triangulaires, lorsqu'ils sont sectionnés selon leur axe longitudinal. Leur surface basale est étroitement apposée sur la membrane basale. Leur apex présente des microvillosités lorsqu'il atteint la lumière intestinale.

Ces cellules contiennent de nombreux granules, dont la plupart se trouvent dans la région basale, mais dont on peut également trouver un certain nombre dans le reste du cytoplasme. Ces granules varient considérablement de forme, de taille et de densité (Fig. 20).

GASPARINI (111) en propose une classification en 3 types :

- Granules de type I, irréguliers et assez osmiophiles ;
- Granules de type II, entourés d'un espace clair et d'une membrane bien visible ;
- Granules de type III, larges et moins osmiophiles.

Mais il se pourrait qu'il s'agisse de granules d'un même type, à des stades de maturation différents.

Nous verrons, au chapitre "Histochimie" que l'on peut vraisemblablement classer les cellules chromoargentaffines de l'intestin en 3 groupes selon la morphologie ultrastructurale et les réactions histochimiques de leurs grains.

6 - CELLULES "MIGRATRICES" INTRAEPITHELIALES

(PALAY 208, TONER 311)

Ces cellules, non épithéliales, représentent une proportion non négligeable de la population cellulaire de la couche épithéliale.

a) LYMPHOCYTES

Ils sont situés habituellement dans le tiers basal de l'épithélium.

Ils se trouvent parfois relativement libres dans les espaces intercellulaires préexistants, mais le plus souvent ils se trouvent au contact des cellules prismatiques dont ils ne sont séparés que par un espace de 100 à 200 A, ce qui est la dimension d'un espace intercellulaire normal.

Il n'existe pas de desmosome ni d'autre type de jonction cellulaire entre lymphocytes et cellules épithéliales.

On n'a jamais noté d'image démonstrative pouvant faire penser qu'un lymphocyte se trouve à l'intérieur d'une cellule épithéliale.

Leur forme est très variable : arrondis ou allongés, habituellement parallèles au grand axe des cellules adjacentes, ils peuvent encore présenter des pseudopodes prenant parfois un aspect amiboïde, suggérant un déplacement entre les cellules épithéliales qu'ils peuvent déprimer ou repousser.

Ils contiennent un certain nombre de ribosomes libres, peu d'ergastoplasme, peu de mitochondries, qui sont de petites tailles, un appareil de Golgi compact, des centrioles, quelques vésicules de micropinocytose.

Des corps multivésiculaires et des corps denses ressemblant aux lysosomes sont assez souvent rencontrés dans le cytoplasme, dont la matrice est peu dense aux électrons.

Le noyau est compact, assez dense, et souvent encoché ou de forme légèrement irrégulière, et possède un nucléole compact.

Ces lymphocytes ressemblent donc à leurs homologues du sang circulant, de la lymphe et des organes lymphoïdes, bien qu'ils paraissent en général de taille légèrement plus grande.

Le passage de ces lymphocytes à travers la membrane basale ne fait pas de doute : Certains ont été observés "à cheval" sur cette membrane, rompue à leur niveau.

Ce passage s'accompagne parfois d'une protrusion dans le chorion d'une portion de la cellule épithéliale, à travers la membrane basale, rompue. Parfois on observe de telles "hernies" sans que l'on voit de lymphocyte en train de migrer, du moins dans le plan de coupe observé. Ce prolongement épithélial, ressemblant à un pseudopode, peut contenir divers organites.

b) AUTRES CELLULES INTRAEPITHELIALES

- Des polynucléaires éosinophiles ont également été rencontrés dans la même situation que les lymphocytes par rapport aux cellules épithéliales (TONER 311). Ils présentaient les caractéristiques habituelles à ce type de cellules : Noyau volumineux, bilobé, granulations spécifiques, disques biconvexes avec matériel cristallin. Leur appareil de Golgi, juxta nucléaire et leur réticulum endoplasmique granuleux sont bien développés.

- Des mastocytes sont aussi parfois rencontrés dans l'épithélium (TONER 311 , DOBBINS 85).

De forme arrondie ou ovale, ils possèdent des prolongements cytoplasmiques très fins et longs (jusqu'à 2 µ). Leurs gros granules remplissent le cytoplasme. Ils ont un diamètre moyen de 0,5 à 0,7 µ et peuvent avoir un aspect homogène ou un aspect lamellaire, les lamelles à structure cristalline leur donnant parfois un aspect en "empreinte digitale" (DOBBINS 85).

Les mitochondries sont petites et peu nombreuses. Les ribosomes sont libres ou associés à quelques éléments du réticulum endoplasmique. Leur noyau est arrondi, des masses de chromatine dense sont localisées au centre et à la périphérie du noyau. Le nucléole est dense et petit.

Ces mastocytes seraient l'équivalent chez l'homme des " globule leukocytes " intraépithéliaux décrits chez diverses espèces (MURRAY 193).

Polynucléaires éosinophiles et mastocytes n'ont pas une forme franchement amiboïde, à l'inverse de nombreux lymphocytes intraépithéliaux.

B - LA MEMBRANE BASALE

(TRIER 316 , ZETTERQVIST 337 , PALAY 208, PORTER 232)

La membrane basale sépare l'épithélium du chorion.

D'une épaisseur diversement appréciée (300 Å pour ZETTERQVIST 337), elle est composée d'une lame continue de matériel apparemment homogène de densité moyenne.

Il existe en général un espace clair de faible épaisseur entre la membrane basale et les cellules épithéliales.

Habituellement assez régulière, elle peut être déformée par des prolongements cellulaires se dirigeant vers le chorion. Parfois même, nous l'avons vu , de petits prolongements cytoplasmiques peuvent la traverser.

L'origine et la nature exacte de la membrane basale n'est pas connue avec certitude, bien qu'il soit actuellement généralement admis qu'elle contient des mucopolysaccharides synthétisés par la cellule épithéliale sur laquelle elle est appliquée (FAWCETT 95 , PIERCE 216). Donc, comme le revêtement fibreux des microvillosités, elle doit être considérée comme partie intégrante de l'épithélium. Elle est toujours intimement associée avec des fibres de collagène. Sur sa face regardant le chorion, le matériel de la membrane basale semble s'effilocher et s'entremêler avec des fibres de collagène qui paraissent s'y ancrer (PORTER 232 , p. 111).

C - LE CHORION

Le chorion présente une grande abondance de cellules qui se trouvent dispersées entre des éléments vasculo-nerveux et musculaires, au sein de la substance fondamentale conjonctive, peu contrastée.

1). Les capillaires sanguins sont à proximité immédiate de la membrane basale, souvent séparés d'elle par une distance de 0,2 à 0,3 μ seulement, et peuvent même déprimer la surface basale des cellules épithéliales (PINK 217).

Leur paroi est formée par 1 seule couche de cellules qui laissent entre elles un espace de 100 à 150 Å. Cette paroi endothéliale elle-même est fenestrée ("pores" de 200 à 500 Å de diamètre) au niveau des fins prolongements cytoplasmiques de l'endothélium. Le cytoplasme des cellules endothéliales contient des vésicules de pinocytose, des mitochondries, du réticulum endoplasmique granuleux et des ribosomes libres.

Ces capillaires sont entourés d'une membrane basale bien visible (PALAY 208, DEANE 77).

2). Les vaisseaux lymphatiques, au contraire, ont une paroi endothéliale formée de cellules plus épaisses, sans fenestrations. Elles laissent entre elles un espace de dimensions variable. Le contenu de leur lumière est en général moins dense aux électrons que celui des capillaires sanguins.

Ces lymphatiques ne sont que partiellement entourés par une membrane basale (PALAY 208, PAPP 210).

3). Des fibres musculaires lisses accompagnent ces lymphatiques, mais peuvent aussi se trouver ailleurs dans le chorion. Elles sont également entourées par une membrane basale (DEANE 77).

4). Des fibres nerveuses amyèliniques sont souvent rencontrées dans la lamina propria. Accompagnées par les cellules de leur gaine de Schwann et entourées d'une membrane basale, elles se trouvent surtout près de l'épithélium, et particulièrement des cellules chromoargentaffines (LABÓ 147) et des vaisseaux. Leur axones ont 750 à 2000 Å de diamètre (PALAY 208).

5). On peut noter en outre la présence de fibres de collagène, à striation transversale caractéristique, fréquemment groupées en faisceaux.

6). Les cellules du chorion :

a) Les fibroblastes, cellules actives élaborant substance fondamentale et fibres collagènes, ont un cytoplasme abondant, riche en réticulum endoplasmique granuleux et possèdent un appareil de Golgi bien développé.

Lorsque ces cellules deviennent quiescentes, sans activité synthétique, on parle de "fibrocytes" (PORTER 232, p. 111). Leur noyau n'est plus alors entouré que par une fine couche de cytoplasme qui s'étend en prolongements minces et aplatis, qui s'étalent souvent en formant sous la membrane basale, avec les prolongements des fibrocytes voisins, une couche très mince, presque continue, d'allule "épithélioïde" (DEANE 77).

b) Les cellules réticulaires sont difficiles à reconnaître :

Peu différenciées, elles ne présentent pas de morphologie caractéristique. Leur matrice cytoplasmique est en général peu dense, et contient quelques petites vésicules, des ribosomes, quelques mitochondries. Ces cellules sont souvent seulement représentées sur les coupes par la section de leurs prolongements cytoplasmiques.

c) Les macrophages sont facilement reconnus lorsque leur endoplasme présente des lysosomes secondaires contenant des résidus de matériel ingéré (vacuoles d'hétérophagie, corps multivésiculaires par exemple). On trouve également, répartis de façon très irrégulière microvésicules, appareil de Golgi, réticulum endoplasmique granuleux et mitochondries (DEANE 77).

L'ectoplasme, au contraire, est en général pauvre en organistes. Il effectue activement pinocytose et phagocytose de telle sorte que la surface de la cellule est très irrégulière et que la membrane cellulaire paraît souvent boursouflée. Le noyau est également de forme assez irrégulière, avec une chromatine de densité moyenne.

Ces macrophages se trouvent très fréquemment en contact étroit avec des lymphocytes et des plasmocytes. L'espace entre les deux cellules est alors en général de 200 Å. Cette juxtaposition pourrait n'avoir qu'un caractère fortuit dans les zones où les cellules sont très nombreuses et donc sont obligées de se serrer les unes contre les autres. Cependant ces contacts étroits s'observent également dans des zones où la population

cellulaire n'est pas particulièrement abondante. De plus on a décrit dans quelques cas de petites vésicules d'aspect et de densité identiques dans le cytoplasme des deux cellules voisines, dans la zone proche des membranes plasmiques étroitement apposées (DEANE 77).

Des ponts cytoplasmiques entre les deux cellules, avec disparition des membranes plasmiques ont été observés dans quelques cas privilégiés, dans d'autres organes (SCHOENBERG 267, SENELAR 273), mais de tels contacts n'ont, à notre connaissance, jamais été décrits au niveau de l'intestin grêle.

Tous ces faits suggèrent des échanges intercellulaires, en rapport avec les phénomènes immunitaires.

d) Les plasmocytes (DEANE77, PORTER 232) sont en général facilement reconnus : Leur noyau a un aspect en "roue de char" dû à la chromatine très dense et granuleuse qui se rassemble en mottes compactes en leur centre et leur périphérie.

La deuxième caractéristique de cette cellule est l'abondance du réticulum endoplasmique granuleux. Les canaux ergastoplasmiques sont tantôt presque vides, tantôt distendus par un matériel de densité moyenne. Dans certains cas la distension est telle que l'ergastoplasme prend un aspect vacuolaire.

L'appareil de Golgi est également particulièrement développé. Les dictyosomes, piles de saccules applaties et vésicules limitées par une membrane lisse, qui le constituent, occupent une vaste région située près du noyau, correspondant à l'archoplasme observé en microscopie optique.

Les mitochondries ne sont pas particulièrement nombreuses.

Il n'existe pas de phénomènes de pinocytose ou de phagocytose au niveau de la membrane cellulaire.

e) Les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles et les lymphocytes présents dans le chorion ont la même ultrastructure que ceux qui se trouvent en situation intraépithéliale.

III – EXAMEN AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE

(SWIFT 299 , MARSH 182, DEMLING 80 , TONER 310 , ASQUITH 10)

Cette méthode permet d'observer la surface de la muqueuse intestinale et donc d'en apprécier le relief, à des grandisssements très divers.

. A des faibles grandissements (20 à 100) la surface de la muqueuse a un aspect identique à celui obtenu grâce à la loupe binoculaire, mais en raison de la grande profondeur de champs toute la préparation est vue avec une grande netteté.

. De plus forts grandissements (100 à 5000) permettent de porter l'étude à l'échelle de la villosité, et confirment les variations normales de forme de celle-ci, en doigt de gant, cylindrique ou légèrement aplatie, et en feuilles plus ou moins larges.

Les orifices des glandes peuvent se voir entre les villosités.

Ils sont plus nombreux que les villosités et ont un diamètre de 35 à 100 µ.

En fait chaque orifice correspond souvent à plusieurs glandes (en général 2 à 4) qui confluent dans un vestibule juste avant de s'aboucher par un orifice unique (ASQVITH 10). Chaque villosité est donc entourée par plusieurs vestibules glandulaires disposés de façon complexe et dont l'ensemble correspond au bassin circumvillositaire décrit par COCCO (50) grâce à la reconstitution tridimentionnelle par coupes histologiques horizontales en série.

La base des villosités normales est souvent irrégulière et le niveau auquel elles s'unissent avec les villosités voisines peut être plus superficiel que celui auquel s'ouvrent les glandes. Il y a ainsi formation de sortes de "rampes", à la base des villosités, que devront emprunter les cellules épithéliales migrant des glandes vers les villosités. Ceci est en accord avec les observations à la loupe binoculaire faites sur muqueuse dont l'épithélium s'est autolysé, par LOEHRY (161).

Les villosités présentent une surface irrégulière, parcourue de sillons qui la divisent en de nombreux petits îlots. La majorité de ces sillons ont une direction à peu près horizontale. Ils se terminent souvent brusquement et ne forment pas un réseau continu.

On distingue également à la surface des villosités les orifices arrondis ou ovalaires des cellules caliciformes, d'un diamètre de 3 à 8 µ, et d'où l'on voit parfois sortir de petites boules de mucus.

On peut observer, à ces mêmes grandissements l'aspect de la surface des cellules absorbantes : De 7 à 9 µ de diamètre, elle est plate ou légèrement convexe en dehors, à contour hexagonal. L'assemblage de ces cellules donne à la surface un aspect en "rayon de miel".

. A des grandissements encore supérieurs on peut distinguer les microvillosités, parfois en partie cachées par une couche d'aspect "sucre glacé" et qui correspond vraisemblablement à du mucus, ou peut-être au revêtement fibreux. Le diamètre des microvillosités correspond à celui qui a été mesuré en microscopie électronique à transmission (0,1µ). Par contre il semble que leur nombre est supérieur à celui calculé à partir d'observations ultrastructurales classiques (2800 à 6500 par cellule contre 1000 à 3000) (MARSH 182).

Chapitre IV

HISTOCHIMIE

I — INTRODUCTION

L'histochimie a pour but de localiser certaines substances dans les cellules ou les tissus, en utilisant des réactions chimiques.

L'une de ses branches, l'histo-enzymologie est destinée à mettre en évidence les enzymes, substances particulièrement importantes dans le métabolisme cellulaire. Elle permet d'en localiser un certain nombre, mais ne peut pas explorer sur coupes toutes les étapes enzymatiques des différents métabolismes. Elle donne donc un aperçu fragmentaire, mais précieux, de l'activité métabolique des cellules.

Nous allons étudier, dans les différentes cellules de la muqueuse de l'intestin grêle, les quelques substances, enzymatiques ou non, qui ont pu être mises en évidence, puis nous donnerons un aperçu de la topographie de quelques enzymes importantes dans cette muqueuse.

II — ETUDE CYTOCHIMIQUE

A - L'EPITHELIUM

1 - LES CELLULES ABSORBANTES DES VILLOSITES

Ce sont elles qui ont été les plus étudiées.

Nous allons envisager successivement les activités enzymatiques et quelques constituants chimiques qui ont pu être mis en évidence dans les différentes structures et organites de ces cellules par les études cytochimiques.

a) LES MICROVILLOSITES

+ Des enzymes liées aux membranes telles que la phosphatase alcaline, la leucine amino-peptidase et l'adénosine triphosphatase (ATP ase) sont représentées de façon importante à ce niveau (PEARSE 213). On trouve également dans les microvillosités des disaccharidases (DAHLQUIST 72 ,

JOS 140), la 5' nucléotidase et l'alpha glutamyl-transpeptidase (GANTER 109).

· La phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse des esters phosphoriques, à pH optimum 8,6-9,1. Elle est localisée à la membrane des microvillosités, comme l'ont montré les travaux de BARNETT (20) en cytochimie ultrastructurale et les études biochimiques sur les microvillosités isolées par microdissection (EICHOLZ 90). Elle se trouverait sur la face externe de cette membrane (HOLMES 129, ITO 137). Cette localisation membranaire suggère un rôle dans le transport actif des ions et molécules, mais le rôle exact de cette enzyme est actuellement inconnu.

· L'adénosine triphosphatase (ATP ase) catalyse l'hydrolyse des adénosines triphosphates (ATP) en adénosine diphosphate (ADP) et acide phosphorique avec une très forte libération d'énergie. On la met en évidence à des pH 7,2 et 9,4. Elle est localisée, comme la phosphatase alcaline à la membrane des microvillosités, mais sur sa face interne (ODA 202). C'est à ce niveau qu'elle interviendrait dans le mécanisme d'absorption du glucose et d'autres éléments. Cette absorption est en effet liée au fonctionnement de la "pompe à sodium" qui nécessite une grande quantité d'énergie, fournie par l'hydrolyse de l'ATP (CRANE 60, 61, 62, 63). Cette ATP ase est activée par les ions Na+ et K+ et inhibée par l'ouabaïne.

· La leucine-amino-peptidase catalyse l'hydrolyse des peptides ayant un groupe alpha aminé libre. Les travaux de EICHOLZ concluent, comme pour les 2 enzymes précédentes, à une localisation membranaire (90). Cette enzyme intervient certainement dans l'hydrolyse des protéines en acides aminés mais son rôle physiologique exact n'est pas encore connu avec précision.

· Les disaccharidases scindent les divers disaccharides. Saccharase, maltase, palatinase et tréhalase sont uniquement localisées dans les microvillosités, contrairement à ce que pensaient DAHLQUIST et BRUN (73), tandis que la lactase a, en outre, une localisation cytoplasmique (JOS 141). Ces disaccharidases ne sont pas secrétées, mais agissent dans la cellule elle-même (DAHLQUIST 72).

· La 5' nucléotidase catalyse l'hydrolyse des nucléotides des acides nucléiques. Mais il est probable que l'activité 5' nucléotidasique mise en évidence par les méthodes histochimiques au niveau des microvillosités des cellules absorbantes est simplement une activité phosphatasique alcaline non spécifique (GANTER 109, HARDONK 118).

· l' α-glutamyltranspeptidase est également localisée au niveau de la bordure en brosse et intervient dans le métabolisme des protéines.

+ Quelques précisions sont connues sur la **composition chimique** des constituants des microvillosités :

· La réaction au PAS (Periodic Acid Schiff) est fortement positive au niveau du "Fuzzy - Coat" (glycocalyx), composé de mucopolysaccharides neutres (ITO 137).

· La membrane est constituée comme toute membrane unitaire de deux couches de protéines, séparées par une couche lipidique.

Tableau II - ENZYMES ET AUTRES SUBSTANCES LOCALISEES PAR L'HISTOCHIMIE DANS LA CELLULE ABSORBANTE HUMAINE NORMALE

STRUCTURE	ENZYMES	AUTRES SUBSTANCES LOCALISEES PAR L'HISTOCHIMIE
Microvillosités	Phosphatase alcaline Adénosine triphosphatase Leucine aminopeptidase Disaccharidases 5' Nucléotidase α Glutamyl transférase	Mucopolysaccharides Phospholipides Protéines
Feutrage terminal	-	Protéines
Lysosomes	Phosphatase acide β Glucuronidase N - Acétyl - . β - D Glucosaminidase Estérases non spécifiques	-
Appareil de GOLGI	Thiamine Pyrophosphatase	Mucopolysaccharides lipides
Réticulum endoplasmique	Estérases non spécifiques Glucose - 6 - Phosphatase (β - Glucuronidase)	A R N
Mitochondries	Succino-déshydrogénase, $NADH_2$ et $NADPH_2$ Diaphorases, Cytochrome Oxydase, Adénosine Triphosphatase, Mono-amino oxydase, L. Glutamate déshydrogénase	Phospholipides Protéines
Matrice cytoplasmique	Lactate déshydrogénase Glucose - 6 - Phosphate déshydrogénase	
Noyau	-	A D N

b) LE FEUTRAGE TERMINAL

+ On n'a pas mis en évidence d' enzyme à son niveau.

+ Les réactions histochimiques y décèlent des protéines (réaction à la ninhydrine), riches en groupes sulfhydryles (PEARSE 213).

c) LES LYSOSOMES

+ Parmi les très nombreuses enzymes décelées par les biochimistes à l'intérieur des lysosomes, essentiellement des hydrolases agissant à pH acide, certaines peuvent être mises en évidence par la cytochimie, en microscopie optique et électronique, dans une étroite zone, contenant des granules bien nets, au-dessous du feutrage terminal (FRIC 105 RIECKEN 238, PEARSE 213, BARKA 17, HUGON 134).

· La phosphatase acide possède la même action chimique que la phosphatase alcaline, mais agit à un pH acide (voisin de 5,6). Son rôle métabolique exact est mal connu. Elle pourrait intervenir dans le métabolisme des lipides (BARKA 17) et peut être dans la glycolyse (GANTER 109).

· La β - glucuronidase catalyse l'hydrolyse de certaines glucuronides.

· La N - acétyl - β - D-glucosaminidase intervient sans doute dans le métabolisme des mucopolysaccharides riches en glucosamines.

· Les estérases carboxyliques ou estérases non spécifiques catalysent l'hydrolyse des esters carboxyliques. Elles ne sont pas strictement localisées aux lysosomes. Cependant la topographie lysosomiale de plusieurs d'entre elles (par exemple l'estérase résistant à l'E-600) est certaine (RIECKEN 240).

+ Les différentes réactions cytochimiques des lipides, des glucides et des protéines ne visualisent pas les lysosomes (PEARSE 213).

d) L'APPAREIL DE GOLGI

+ Les activités enzymatiques au niveau de l'appareil de Golgi des cellules absorbantes sont peu nombreuses et faibles chez l'homme.

· La Thiamine pyrophosphatase a une activité faible ou nulle dans les cellules des villosités chez l'homme (mais forte chez le rat), alors qu'elle est forte dans les cellules immatures des glandes (RIECKEN 238).

· La phosphatase alcaline et la phosphatase acide sont également faiblement et inconstamment trouvées à ce niveau.

+ Les réactions histochimiques montrent la présence de lipides dans l'appareil de Golgi (réaction au noir Soudan B positive) et de petites quantités de mucopolysaccharides (réaction au PAS faiblement positive).

e) LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE

+ Les enzymes du réticulum endoplasmique, dispersées dans tout le cytoplasme mais avec un maximum à la partie apicale de la cellule, sont essentiellement représentées par :

· Les estérases non spécifiques dont nous avons déjà parlé, en raison de leur localisation également lysosomiale.

· La glucose-6-Phosphatase (WILLIAMS 335 , DAVSON 76 , OCKERMAN 201 , PLOSSCOWE 230 , JOS 140 , RIECKEN 237). Elle intervient dans la déphosphorylation du glucose-6-phosphate et donc dans la régulation de la glycémie. Le foie et le rein, qui contiennent également cette énzyme partagent donc avec l'intestin grêle leur rôle dans la régulation de l'équilibre glucose-glycogène.

· La β-glucuronidase est peut-être également présente dans le réticulum endoplasmique (GANTER 109).

+ Les **réactions histochimiques** montrent qu'il existe seulement une faible pyroninophilie du cytoplasme des cellules absorbantes (coloration au vert de méthyle-pyronine) (PADYKULA 207). De même la coloration par l'éosine-bleu de méthylène montre une faible basophilie et une assez forte éosinophilie, alors qu'on trouve, nous le verrons, des résultats inversés dans les cellules immatures des glandes (PADYKULA 207). Ceci est en rapport avec la quantité relativement faible de ribonulcéoprotéines contenue dans les cellules absorbantes.

f) LES MITOCHONDRIES

+ Les **enzymes** mitochondriales sont pour la plupart impliquées dans la production d'énergie qui est le rôle essentiel de ces organites . Elles sont donc liées au cycle de Krebs ou aux chaînes de transporteurs d'électrons . Elles sont mises en évidence dans la cellule sous forme de 3 couches séparées par l'appareil de Golgi et le noyau (PEARSE 213), lorsque les coupes sont assez fines.

· Les enzymes du cycle de KREBS, essentiellement malate, isocitrate et succinate déshydrogénase sont localisées dans la matrice mitochondriale. (La Succino-déshydrogénase peut être considérée comme un marqueur électif des mitochondries - RIECKEN 238).

· Les enzymes de la chaîne respiratoire, $NADH_2$ et $NADPH_2$ diaphorases, et cytochrome oxydase, se trouveraient au niveau des membranes des mitochondries.

· L'adénosine triphosphatase (ATP ase) jouant un rôle dans le stockage et la libération de l'énergie serait également située au niveau des membranes.

· Citons enfin la monoaminooxydase et la L-glutamate déshydrogénase.

+ Les mitochondries contiennent des **phospholipides** (réaction à l'hématéine acide positive) et des **protéines**.

g) LA MATRICE CYTOPLASMIQUE (phase soluble)

Elle contient des enzymes liées au métabolisme glucidique (glycolyse anaérobie et voie des pentoses). C'est le cas de la lactate déshydrogénase et de la glucose-6-phosphate déshydrogénase.

h) LE NOYAU

+ Il n'a pas été mis en évidence d' **enzymes** à l'intérieur du noyau.

+ La **réaction de FEULGEN** est fortement positive à son niveau, témoignant de la présence d'une quantité importante d'acide désoxyribonucléique (ADN).

2 - LES CELLULES CALICIFORMES

+ L'équipement enzymatique de ces cellules a été très peu étudié. Leur appareil de GOLGI, très développé contient beaucoup de thiamine pyrophosphatase et un peu moins de phosphatase acide (PEARSE 213).

+ Le mucigène qu'elles contiennent est très colorable par le mucicarmin ; il est PAS positif et métachromatique du fait de sa richesse en acide mucoïtine sulfurique.

3 - LES CELLULES CHROMOARGENTAFFINES

+ Ce sont des cellules contenant de la sérotonine (5 hydroxytryptamine) - cellules Ec selon VASSALLO (324) - Leurs granulations donnent une fluorescence jaune en lumière de WOOD. Elles se colorent en jaune brunâtre avec des oxydants tels que le bichromate de potassium (réaction chromaffine) et en noir par réduction du nitrate d'argent en solution amoniacale (réaction argentaffine : MASSON-HAMPERL, FONTANA etc.). Les granulations se colorent en noir ou en rouge avec les sels de diazonium.

Elles présentent en microscopie électronique des granules irréguliers et de tailles variables (cf 2e partie, Chap. III) caractérisés également sur le plan ultrastructural par les réactions cytochimiques au nitrate d'argent de MASSON-HAMPERL.

+ Ces cellules contiennent des enzymes lysosomiales, de la phosphatase alcaline, de la thiamine pyrophosphatase, des estérases et des enzymes mitochondriales (PEARSE 213).

+ Ces cellules ont de nombreux points communs avec des cellules d'autres glandes endocrines dérivées de l'intestin primitif (pancréas endocrine, hypophyse, thyroïde ...) avec lesquelles elles forment un système dénommé A.P.U.D. ("amine and precursor uptake and decarboxylation") (CARVALHEIRA 40).

+ Des études histochimiques et ultrastructurales ont permis de séparer des cellules chromoargentaffines d'autres cellules endocrines intestinales de morphologie très voisine mais non argentaffines (VASSALLO 324, PEARSE 213) :

- Les cellules S, à grains plus petits, contiennent sans doute de la secrétine (VASSALLO 324) ou de la cholécystokinine - pancréozymine (PEARSE 213).

- Les cellules L, à grains un peu plus gros, argyrophiles, mais non argentaffines, ne se colorent pas au diazonium . Elles contiendraient également l'une ou l'autre des enzymes attribuées aux cellules S.

4 - LES CELLULES INDIFFERENCIEES DES GLANDES

+ L'équipement enzymatique de ces cellules est beaucoup plus pauvre que celui des cellules absorbantes (PADYKULA 207, PEARSE 213). La phosphatase alcaline, les disaccharidases, l'α-glutamyltranspeptidase et la leucine aminopeptidase, enzymes liées aux membranes et la glucose-6-phosphatase, enzyme du réticulum endoplasmique sont absentes des cellules indifférenciées et n'apparaissent, brusquement, qu'au niveau de la bouche des glandes. Les enzymes lysosomiales (estérases, β-glucuronidase,

phosphatase acide), les enzymes des mitochondries (succinodéshydrogénase, diaphorases) et de la matrice cytoplasmique (lacticodéshydrogénase, glucose-6-phosphate déshydrogénase) ont une activité faible ou moyenne dans ces cellules. Mais cette activité s'accroît brusquement au niveau de la bouche des glandes (zone de différenciation) où les cellules deviennent des "cellules absorbantes".

Par contre le comportement de la thiamine pyrophosphatase, enzyme de l'appareil de GOLGI est, chez l'homme, exactement opposé à celui des autres enzymes. En effet son activité décroît puis disparaît brusquement au niveau de la zone de différenciation. Peut-être pourrait-on expliquer ce phénomène par la diminution, parallèle, des phénomènes secrétoires, d'ailleurs très mal connus, des cellules indifférenciées.

+ Ces cellules ont une basophilie cytoplasmique importante, disparaissant après action de la ribonucléase, donc en rapport avec une forte teneur en acide ribonucléique (ARN). Cette basophilie diminue progressivement et le cytoplasme devient plus acidophile à mesure qu'on se rapproche de la bouche des glandes (PADYKULA 205, 207).

Le même phénomène s'observe avec une coloration au vert de méthyle-pyronine, la pyroninophilie, reflet de la teneur en ARN, décroissant peu à peu.

L'augmentation progressive de hauteur de la bordure en brosse peut être appréciée par la réaction au P.A.S..

La composition chimique des granules de secrétion des cellules indifférenciées est inconnue (TRIER 316).

5 - LES CELLULES DE PANETH

+ Très peu d'études d'ensemble ont été réalisées sur l'histochimie de ces cellules chez l'homme. LAUMONIER et METAYER (154) ont montré que les granulations contiennent une petite quantité de mucopolysaccharides neutres (PAS +), des radicaux sulfhydriles et disulfides, du tryptophane et de la tyrosine. La coloration par la méthode de BORVIE après fixation par le bichromate de potassium donne une coloration violette, moins intense que celle des cellules gastriques principales (pepsinogène) mais indiquant cependant la nature zymogénique du contenu des granulations. La portion apicale de la cellule contient du zinc.

RIECKEN et PEARSE (239) ont montré chez le rat une forte réaction positive dans les granulations pour 2 enzymes lysosomiales, la phosphatase acide et l'estérase - E 600-résistante. Par contre la β glucuronidase est moins fortement positive. Il existe également une positivité de la réaction de la β glucosaminidase. Ces granules contiennent donc les 4 principales enzymes lysosomiales décelables par la cytochimie. Dans les cellules de PANETH, les enzymes liées aux membranes et la thiamine pyrophosphatase associée à l'appareil de GOLGI, donnent des réactions négatives.

B - AUTRES CONSTITUANTS DE LA MUQUEUSE

Nous insisterons moins sur leurs caractères histochimiques car ils

ne sont pas spécifiques de l'intestin grêle.

Nous ferons seulement quelques remarques concernant la membrane basale et certaines cellules du chorion.

1) La membrane basale a, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides, une réaction au P.A.S. fortement positive. Elle contient également des protéines.

2) Les fibroblastes présentent un certain nombre d'activités enzymatiques : phosphatases acide et alcaline (importantes en particulier lors des phénomènes inflammatoires), estérase non spécifique, leucine aminopeptidase, β galactosidase, N-acétyl β-D-glucosaminidase, β glucuronidase et diverses déshydrogénases (GANTER 110). Lorsqu'ils participent activement à l'élaboration des fibres collagènes, leur cytoplasme présente une réaction P.A.S. positive et métachromatique (GANTER 110).

3) Les mastocytes contiennent de l'héparine, mise en évidence par la métachromasie, au bleu de tolnidine par exemple, de la sérotonine (réaction chromaffine, réaction argentaffine et diazono-réaction positives), de l'histamine, de l'acide hyaluronique et des enzymes protéolytiques.

4) Les polynucléaires éosinophiles possèdent des granulations spécifiques qui contiennent une péroxydase qui leur est particulière, ainsi que des enzymes lysosomiales notamment de la phosphatase acide (PORTER 232, p. 135).

5) Les macrophages, du fait de leur pouvoir de phagocytose, possèdent de très nombreux lysosomes, et donc les enzymes contenues dans ces organites (phosphatase acide, β-glucuronidase et N-acétyl β-D-glucosaminidase, estérases notamment).

6) Les plasmocytes sont très riches en acide ribonucléique du fait du développement important de leur ergastoplasme, ils ont donc une basophilie et une pyroninophilie cytoplasmique intense, sauf au niveau d'une zone claire, près du noyau, qui correspond à la zone de Golgi.

7) Les fibres musculaires lisses, notamment dans la paroi des vaisseaux et la muscularis mucosae, ont une ATP ase active (PADYKULA 207).

III — ETUDE TOPOGRAPHIQUE DES DIFFERENTES ENZYMES (Tableau III)

D'après les principales données de la littérature (PADYKULA 207, PEARSE 213, GANTER 109) et l'expérience du laboratoire d'histoenzymologie du Service du Pr H. MONGES (CHAMLIAN 42 et observations non publiées), la localisation des principales enzymes dans la muqueuse est la suivante :

La phosphatase alcaline, les disaccharides et l' α-glutamyl-transpeptidase sont exclusivement localisées dans l'épithélium des villosités (plateau strié).

La leucine aminopeptidase est localisée au même endroit, mais pour GANTER serait également présente au pôle apical des cellules indifférenciées des glandes (alors que PEARSE ne la trouve pas à ce niveau).

La glucose-6-phosphatase n'existe qu'au niveau des cellules absorbantes (réticulum endoplasmique).

L'ATP ase est très active dans l'épithélium villositaire (microvillosités, mitochondries). PADYDULA la retrouve également au niveau des mitochondries des cellules indifférenciées. Elle est présente dans le chorion au niveau des muscles lisses et de certains endothéliums.

La phosphatase acide et la N-acétyl- β-D-glucosaminidase sont fortement actives (lysosomes) au niveau des épithéliums villositaires, des cellules de Paneth et des macrophages du chorion. Elles sont faiblement ou moyennement actives dans les cellules indifférenciées des glandes.

Il en est de même pour la β-glucuronidase, bien que sa localisation ne soit sans doute pas uniquement lysosomiale et qu'il soit possible que d'autres cellules du chorion que les macrophages possèdent cette enzyme.

Les estérases sont surtout situées dans l'épithélium des villosités. L'épithélium des cryptes est beaucoup moins actif. Dans le chorion et la muscularis mucosae le niveau d'activité estérasique est bas.

Les enzymes mitochondriales et de la matrice cytoplasmique ont une activité importante dans les villosités et faible ou moyenne dans les glandes et les cellules du chorion. Nous avons noté une augmentation nette de la succinodéshydrogénase et des diaphorases au fond des glandes (donc vraisemblablement au niveau des cellules de Paneth). Nous avons observé que la succinodéshydrogénase augmente également souvent d'intensité vers le sommet des villosités (alors qu'au contraire les enzymes des microvillosités ont tendance à diminuer à ce niveau).

La thiamine pyrophosphatase, marqueur spécifique de l'appareil de Golgi est présente dans les glandes et absente dans les villosités.

Au total l'équipement enzymatique des cellules indifférenciées des glandes est assez pauvre. Il s'enrichit considérablement au cours de la migration cellulaire vers les villosités. Cette maturation enzymatique s'effectue assez brutalement au niveau de la zone de transition entre glandes et villosités (cf 2e partie, Chap. VI). Seule la thiamine pyrophosphatase subit chez l'homme une évolution inverse.

Tableau III - TOPOGRAPHIE DES DIFFERENTES ENZYMES DANS LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE

L'activité enzymatique est classée en forte +++, moyenne ++, faible + et nulle 0

ENZYMES	LOCALISATION		
	EPITHELIUM VILLOSITAIRE	EPITHELIUM GLANDULAIRE	CHORION
Phosphatase alcaline Disaccharidases α - Glutamyl transpeptidase	+++	0	0
Leucine Amino Peptidase	+++	0 (PEARSE) ++ (GANTER)	0
Glucose - 6. Phosphatase	+++	0	0
A T P ase	Microvillosités +++ Mitochondries	Mitochondries + (PADYKULA)	Muscles lisses + Endothéliums
Phosphatase Acide β - Glucuronidase β - D - Glucosaminidase	+++	+ à ++ (cellules de Paneth +++)	+ à +++ (Macrophages)
Estérase	+++	+ à ++ (cellules de Paneth +++)	0 ou +
Succino-Déshydrogénase $NADH_2$ et $NADPH_2$ Diaphorases Cytochrome Oxydase Lactico-Déshydrogénase G - 6 - PDH	+++	+ à ++	+ à ++
Thiamine Pyrophosphatase	0	++	0

Chapitre V

IMMUNO-HISTOCHIMIE

I — PRINCIPE

Cette technique a essentiellement pour but de mettre en évidence dans la muqueuse intestinale des cellules contenant des immunoglobulines. Les coupes à étudier sont mises à incuber avec des immunsérums dirigés contre les différentes classes d'immunoglobulines, et conjugués à une substance fluorescente, l'isothiocyanate de fluoresceine. Ces immunsérums vont se fixer sur les immunoglobulines. Les structures qui les contiennent seront alors rendues fluorescentes lorsqu'on examinera les coupes en microscopie à lumière ultraviolette.

Il existe 5 classes d'immunoglobulines chez l'homme, IgA, IgM, IgG, IgD et IgE. Chacune est formée de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes "lourdes", portant la spécificité de la classe, et 2 chaînes "légères". Il existe un immunsérum spécifique (donc anti-chaîne lourde) dirigé contre chaque classe. L'incubation des coupes avec ce sérum mettra donc en évidence les structures contenant l'immunoglobuline correspondante.

II — RESULTATS DANS LA MUQUEUSE DUODENO JEJUNALE

A - DISTRIBUTION HISTOLOGIQUE

(CRABBE 54 , 56 , 57 , 58 , PETTINGALE 215, W. RUBIN 260)

1 - CELLULES CONTENANT L'IgA

Les plasmocytes contenant cette immunoglobuline sont très nombreux. Ils se détachent nettement sur le fond sombre constitué par l'épithélium des villosités et des glandes. En dehors des plasmocytes, on note une faible fluorescence au niveau de la partie apicale des cellules épithéliales, surtout dans les glandes de LIEBERKUHN. Les plasmocytes fluorescents sont plus nombreux au niveau de la base qu'au niveau du sommet des villosités. Le chorion situé entre les glandes est d'une richesse cellulaire variable d'un prélèvement à l'autre. Souvent les amas de plasmocytes, tassés les uns

contre les autres, apparaissent sous forme de grandes taches fluorescentes multinuclées.

2 - CELLULES CONTENANT DE L'IgM

Leur nombre est toujours nettement inférieur à celui de la classe précédente. Leur disposition générale est la même, mais leur densité plus variable d'un champ à l'autre et d'une biopsie à l'autre. Il faut noter que les polynucléaires éosinophiles donnent une fluorescence non spécifique, particulièrement avec de l'immunsérum anti IgM, ce qui peut être une source d'erreur d'interprétation.

3 - CELLULES CONTENANT DE L'IgG

Leur nombre est très réduit et il faut parfois parcourir plusieurs champs pour en trouver une seule. L'immunsérum IgG donne en outre une faible fluorescence interstitielle diffuse, le liquide intercellulaire étant riche en IgG, avec une accentuation au niveau de la membrane basale de l'épithélium où elle paraît dessiner le réseau capillaire sous épithélial (cette fluorescence capillaire peut parfois être observée également avec d'autres immunsérums, par exemple avec l'anti-IgA).

4 - CELLULES CONTENANT L'IgD ET L'IgE

Elles sont très rares et en pratique on n'utilise pas couramment les immunsérums anti-IgD et anti-IgE.

B - EVALUATION NUMERIQUE

CRABBE (54, 57) a effectué des études quantitatives qui ont montré, en moyenne, au niveau du duodéno-jéjunum 352 000 plasmocytes contenant l'IgA, 51 000 contenant l'IgM et 15 000 contenant l'IgG par mm^3 de tissu.

PETTINGALE (215) trouve que la densité des plasmocytes est plus élevée et que la prédominance des cellules contenant l'IgA est moins marquée. Le rapport entre les cellules contenant l'IgA, l'IgM et l'IgG étant respectivement de 3, 2 et 1, contre 10, 6, 1 pour CRABBE.

III — CONCLUSION

La muqueuse de l'intestin grêle est donc particulièrement riche en cellules contenant de l'IgA (plusieurs centaines de milliers par mm^3).

Cependant, elle ne semble pas participer à l'entretien du pool de l'IgA sérique. L'IgA qu'elle produit est une "IgA sécrétoire" qui diffère de l'IgA sérique. Il s'agit en effet d'un dimère, 2 molécules d'IgA de type sérique étant unies par un composé particulier, la "pièce sécrétoire", vraisemblablement fournie par l'épithélium intestinal.

Cette IgA sécrétoire possède un rôle local de défense essentiel. Nous verrons que les sujets présentant un déficit en IgA sécrétoire ont un intestin grêle particulièrement vulnérable aux agressions bactériennes et parasitaires.

Chapitre VI

RENOUVELLEMENT CELLULAIRE

I — INTRODUCTION

Il est actuellement bien établi que l'épithélium de l'intestin grêle est un tissu dynamique proliférant activement et qui se renouvelle lui-même rapidement et régulièrement.

Il est connu depuis longtemps que les glandes ont une activité mitotique importante et qu'elles constituent le site de la prolifération cellulaire.

Les cellules vont migrer des glandes vers les villosités, au sommet desquelles elles desquameront dans la lumière intestinale.

C'est pendant cette migration que vont se produire les phénomènes de différentiation de la cellule glandulaire indifférenciée en cellule absorbante des villosités.

Le calcul de l'index mitotique et, plus récemment les méthodes microradiographiques ont permis de bien étudier la prolifération et la migration cellulaire. Ces dernières utilisent la thymidine tritiée qui effectue le marquage radioactif de l'ADN nucléaire dont elle est un des précurseurs.

La microscopie électronique et l'histochimie, notamment enzymologique, ont permis l'étude des processus de maturation cellulaire.

II — LA PROLIFERATION CELLULAIRE

Elle est confinée à l'épithélium des glandes de Lieberkühn. Normalement on ne voit pas de mitoses dans l'épithélium villositaire (TRIER 316).

A l'intérieur des glandes, ce sont des cellules indifférenciées qui se divisent régulièrement (LEBLOND 156). Nous avons vu (cf 1ère partie, Chap. II) que leur index mitotique était voisin de 2 %.

Les cellules caliciformes peuvent aussi présenter des mitoses (Mc DONALD 167). Les cellules argentaffines semblent se multiplier également, mais un peu moins rapidement que les cellules indifférenciées (ODARTCHENKO 203). Les cellules de PANETH ne paraissent pas présenter de mitoses (CHENG 46).

Le cycle de la division cellulaire comprend au moins 4 phases (LIPKIN 160, QUASTLER 233). La mitose proprement dite (M), une phase post mitotique (G1) où la cellule nouvellement formée est incapable de synthétiser de l'ADN, une phase de synthèse active d'ADN (S), et enfin un intervalle de temps (phase prémitotique G2) avant que la cellule puisse entrer à nouveau dans la phase mitotique M. La durée totale de ces quatre phases est appelée "temps de génération". Elle est de 24 heures en moyenne chez l'homme (SHORTER 287, LIPKIN 160), dont 10 à 14 heures pour la phase S, 2 à 7 heures pour la phase G2, 1 heure pour la mitose. La phase post mitotique G1 a une longueur variable. En effet certaines cellules continuent le cycle de division (donc passent à nouveau à la phase S) tandis que d'autres effectuent une migration et une différenciation en cellules absorbantes, et d'autres encore entrent sans doute dans une interphase prolongée (appelée Go) (CREAMER 67).

On a pu calculer le "taux de natalité" des cellules chez l'homme dans le jéjunum : il est de 1 cellule pour 100 cellules des glandes par heure (SHORTER 287) et dans l'iléon de 0,8 cellules pour 100 cellules par heure (LIPKIN 160).

Sur les coupes histologiques une glande comprend en hauteur en moyenne une trentaine de cellules dans le jéjunum. SHORTER et coll. (287) en déduisent qu'il est produit dans cette colonne 1 cellule toutes les 3 heures environ. Or il a été calculé qu'une cellule est perdue au sommet de chaque villosité toutes les heures. Donc il est vraisemblable qu'en moyenne 3 glandes "approvisionnent" en cellules une même villosité.

III — LA MIGRATION CELLULAIRE

Elle a été étudiée chez l'homme en suivant la progression vers le sommet des villosités de cellules épithéliales dont l'ADN est marqué par la thymidine tritiée, au niveau du duodénum (Mc DONALD 167), du jéjunum (SHORTER 287) et de l'iléon (LIPKIN 160).

Dans le duodénum et le jéjunum les cellules marquées sont situées dans les glandes pendant les 12 premières heures suivant l'administration de thymidine tritiée ; elles apparaissent à la base des villosités après 24 heures et sont régulièrement observées au sommet des villosités au bout de 5 à 7 jours.

Dans l'iléon les cellules atteignent la base des villosités en 8 heures et leur sommet en 3 jours.

La vitesse de migration des cellules le long de l'épithélium est une largeur de cellule par heure pour le jéjunum et de 0,8 largeur par heure pour l'iléon (CREAMER 67).

Chez le rat et la souris la durée de migration, de même que le temps de génération sont à peu près la moitié de ceux de l'homme (LEBLOND 156, QUASTLER 233).

La voie empruntée par les cellules pour migrer paraît simple sur les coupes histologiques, l'épithélium villositaire apparaissant comme la continuité directe de l'épithélium glandulaire. Cependant l'apparence tridimentionnelle complique cette disposition, comme nous l'avons vu (cf 2ème

partie, Chap. I, II et III). La jonction entre glande et villosité est assez complexe. En outre il y a plus d'une glande par villosité et donc beaucoup de glandes n'ont pas de villosité à "approvisionner" directement ou une villosité à "approvisionner" seulement sur un de leur bord. Il semble donc que les cellules doivent dans ces cas contourner la bouche des glandes, emprunter une crête intervillositaire (LOEHRY 162) pour gagner la surface de la villosité.

Après avoir "glissé" sur la membrane basale tout au long de la villosité, les cellules arrivent vers le sommet, dans la zone d'extrusion et sont expulsées dans la lumière intestinale (LEBLOND 155, HOOPER 132).

IV — LE TEMPS DE RENOUVELLEMENT "TURN-OVER"

1) Le temps mis à remplacer la totalité de la population des entérocytes a été calculé aux différents niveaux de l'intestin grêle à partir des observations dont nous venons de parler :

- Dans le duodénum il est estimé à 2 jours par la méthode de l'index mitotique (BERTALANFFY 24) et à 5 à 7 jours par la méthode de marquage isotopique (Mc DONALD 167).

- Dans le jéjunum cette dernière méthode donne un temps de 5 jours (SHORTER 287).

- Dans l'iléon elle donne un temps de 3 jours (LIPKIN 160).

2) Il semble que les cellules caliciformes participent de la même façon que les entérocytes au renouvellement cellulaire (LEBLOND 155).

3) Les cellules chromoargentaffines auraient un temps de renouvellement légèrement plus long puisque ODARTCHENCO et coll. (203) ont montré que leur taux de prolifération et leur vitesse de migration était un peu moins important que ceux des entérocytes, mais de façon peu marquée cependant.

4) Les cellules de PANETH ont un temps de renouvellement très long, de 3 semaines environ (CHENG 46). Il semble donc qu'elles soient indépendantes du reste de la population épithéliale.

V — LA MATURATION CELLULAIRE

Au cours de leur migration, les cellules indifférenciées des glandes subissent une maturation morphologique (TRIER 316, W. RUBIN 258, 256), biochimique (NORDSTROM 195, PADYKULA 207, JOS 141, CREAMER 67) et fonctionnelle (PADYKULA 207).

Cette maturation est particulièrement active au niveau de la zone de transition entre glandes et villosités.

La différenciation morphologique comprend (cf 2e partie, Chap. III) le développement de microvillosités plus longues et plus nombreuses, qui produisent le plateau strié PAS positif observé en microscopie optique ; le développement du feutrage terminal ; l'acquisition de mitochondries plus nombreuses, dont les grains denses deviennent plus rares ; l'apparition d'un réticulum endoplasmique granuleux important ; une diminution du nombre des ribosomes libres ; la perte des granules sécrétoires et le développement de larges corps denses apicaux de nature lysosomiale.

Pendant la migration, on remarque une perte progressive de la pyroninophilie et de la basophilie et une augmentation de l'acidophilie, les cellules des glandes ayant une pyroninophilie et basophilie cytoplasmiques intenses qui témoignent de la teneur élevée en acide ribonucléique des cellules jeunes en croissance.

La différenciation enzymatique est également très marquée et brutale, au niveau de la jonction entre glandes et villosités (cf 2e partie, Chap. IV). En particulier les enzymes des microvillosités et du réticulum endoplasmique, absentes des glandes, apparaissent brusquement à cet endroit. Les enzymes des mitochondries, de la matrice cytoplasmique et des lysosomes voient leur activité brusquement augmentée. La thiamine pyrophosphatase de l'appareil de GOLGI, au contraire, active au niveau des glandes disparaît pratiquement à ce niveau.

Parallèlement à leur maturation morphologique et biochimique les cellules différenciées, acquièrent des propriétés physiologiques qui manquent apparamment à leurs précurseurs indifférenciés, comme la capacité de dégrader et de transporter les disaccharides (NORDSTRÖM) et d'absorber les lipides.

VI — ANALOGIES AVEC LE SYSTEME HEMATOPOÏETIQUE (BOOTH 29)

Certains auteurs ont été frappés par une certaine analogie entre les processus de renouvellement de la muqueuse intestinale et l'érythropoïèse. Ils comparent les cellules des glandes aux cellules de la moëlle osseuse et suggèrent que les cellules absorbantes adultes qui ne présentent pas de mitoses et ont une durée de vie limitée, ressemblent, sur ces points, aux globules rouges. BOOTH a proposé une nomenclature rappelant l'érythropoïèse : les cellules absorbantes, adultes, sont appelées "entérocytes" et les cellules indifférenciées des glandes "entéroblastes", le processus de renouvellement cellulaire pouvant alors être qualifié "d'entéropoïèse".

Cette conception a d'abord l'intérêt de simplifier l'appellation des cellules. Mais elle a aussi, nous le verrons, le mérite de proposer une explication pathogénique aux différents types d'atrophies villositaires (cf 3e partie, Chap. IV).

3eme partie
LES ATROPHIES VILLOSITAIRES

Chapitre I

CRITERES DES ATROPHIES VILLOSITAIRES

I — INTRODUCTION

Le terme d' "atrophie" est consacré par l'usage. Il n'est cependant pas parfaitement adapté pour caractériser les lésions que l'on observe dans la muqueuse de l'intestin grêle.

En effet il s'agit rarement d'une véritable atrophie de la muqueuse, puisque, nous allons le voir, il existe le plus souvent une augmentation de la prolifération cellulaire ; la hauteur totale de la muqueuse est dans ces cas normale, parfois même augmentée. Par ailleurs la diminution de hauteur des villosités ne résume pas les modifications de la muqueuse. Il s'agit en fait d'une dystrophie profonde plus que d'une atrophie vraie.

Nous avons cependant conservé le terme d' " atrophie villositaire" parce qu'il reste employé par la majorité des auteurs.

Le critère indispensable pour parler d'atrophie des villosités est la diminution de la hauteur moyenne de ces formations pouvant aboutir à leur disparition complète ; ce phénomène s'accompagne le plus souvent d'autres modifications de l'histologie, de l'ultrastructure, de l'histochimie et du renouvellement cellulaire de la muqueuse, mais celles-ci, bien que presque constantes, sont variables.

Il apparaît donc que le diagnostic d'atrophie villositaire repose sur l'aspect macroscopique de la muqueuse, observée à la loupe binoculaire et surtout sur son aspect histologique, en pratiquant, au besoin, des mensurations des villosités et de la couche des glandes.

II — CRITERES HISTOLOGIQUES

Les critères retenus par les différents auteurs sont variables. De plus la terminologie employée pour qualifier les degrés d'atrophie est très diverse. Les mêmes termes servent parfois à désigner 2 états différents. Il en résulte une certaine confusion et il est ainsi assez difficile de comparer les résultats obtenus.

Tableau IV - CLASSIFICATIONS DES LESIONS DE LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE

(N.B. - Les mensurations indiquées ne correspondent pas exactement à la classification de METAYER et coll.)

AUTEURS	CLASSIFICATIONS			
DONIACH et SHINER			Atrophie villositaire partielle	Atrophie villositaire subtotale
RUBIN et coll.		Lésions légères	Lésions modérées	Lésions sévères
ROY-CHOUDURY, COOKE et coll.		Stade I	Stade II	Stade III
METAYER, LAUMONIER, MARCHE	Degré II (Transformation muco-sécrétante)	Degré III (Atrophie partielle	Degré IV (Atrophie subtotale	Degré V (Atrophie totale)
Principales caractéristiques				
Hauteur des villosités	Normale	Diminuée mais >300 µ	Entre 150 et 300 µ	<150 µ
Hauteur de la couches des glandes	Normale	Normale	Souvent augmentée	Augmentée (>300 µ)
Anomalies des cellules absorbantes	0	Légères	Modérées	Sévères
Infiltrat du chorion	Normal	Minime	Importante	Très importante
Aspect macroscopique correspondant (Loupe binoculaire)			Muqueuse cérébriforme	Muqueuse plate

A - CLASSIFICATION EN FONCTION DU DEGRE D'ATROPHIE

Plusieurs classifications des modifications histologiaues de la muqueuse de l'intestin grêle ont été proposées.

La première en date est celle de DONIACH et SHINER (282,283) qui distinguent atrophie villositaire subtotale et atrophie villositaire partielle.

Dans l'atrophie villositaire subtotale les villosités sont absentes ou à peine marquées. Dans ce dernier cas elles sont si raccourcies, élargies et aplaties qu'il n'est pas possible, le plus souvent, d'effectuer des mesures significatives de leur hauteur. De toutes façons, lorsque cette dernière est mesurable elle est inférieure à 150 µ. La largeur de ce "relief" est supérieure à 200 µ. Il est évident que l'on ne peut plus alors parler de villosités. Par ailleurs on note souvent dans ces cas que l'épaisseur de la couche des glandes de LIEBERKÜHN est augmentée (supérieure ou égale à 300 µ) et qu'il existe des altérations de l'épithélium de revêtement (diminution de hauteur des cellules dont le noyau perd sa position basale et sa forme allongée, altérations du plateau strié) et un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion.

Dans l'atrophie villositaire partielle les "villosités" ont moins de 300 µ. Leur largeur, à mi-hauteur environ entre l'apex et la base, est mesurable et souvent augmentée.

Au total ces auteurs distinguent :

- L'atrophie villositaire subtotale où les villosités, lorsqu'elles existent, ont moins de 150 µ de hauteur et une largeur non mesurable ou supérieure à 200 µ.

- L'atrophie villositaire partielle où les "villosités" mesurent entre 150 et 300 µ de hauteur.

RUBIN et coll. (251, 252) ont proposé de classer les lésions de la muqueuse qu'ils considéraient alors comme caractéristiques et même "probablement pathognomoniques" de la maladie cœliaque (251) en :

- Lésions sévères, correspondant à l'atrophie villositaire subtotale de DONIACH et SHINER avec absence de villosités, allongement des glandes, anomalies évidentes de l'épithélium de surface et augmentation du nombre des "cellules rondes" du chorion.

- Lésions modérées, correspondant à l'atrophie villositaire partielle.

- Lésions légères, difficiles à différencier d'une lésion non spécifique.

ROY-CHOUDURY, COOKE et coll. (246) distinguent 3 stades histologiques :

- Stade I : Les villosités ont 300 à 350 µ de hauteur. Elles ont une largeur normale ou à peine augmentée, parfois une forme en "massue". L'épithélium qui les recouvre est normal, avec seulement quelques cellules cubiques. L'"infiltration" du chorion est minime.

- Stade II : Les villosités ont entre 150 et 300 µ de hauteur et leur largeur est plus grande mais variable. La hauteur de la couche des glandes est augmentée. L'épithélium a perdu son aspect prismatique et l'infiltration du chorion est importante.

- Stade III : Il n'y a plus de véritables villosités, mais des surélévations de moins de 150 µ de hauteur. Les glandes sont allongées et la hauteur totale de la muqueuse atteint 300 à 600 µ. L'épithélium de surface est très anormal et l'infiltration du chorion très importante.

METAYER, LAUMONIER et MARCHE (187) distinguent pour leur part plusieurs "degrés". Le degré I correspondant à la muqueuse normale ils décrivent :

- Le degré II : La hauteur des villosités et le rapport hauteur des cryptes sur hauteur des villosités (c/v) sont normaux. La proportion des cellules absorbantes par rapport aux cellules caliciformes s'abaisse au-dessous de la normale (moins de 3/4) ("transformation muco-sécrétante " de la villosité, réduisant la surface absorbante).

- Le degré III : La hauteur de la villosité diminue et devient inférieure à 500 µ. Le rapport c/v s'élève mais reste inférieur à 1. Les cellules caliciformes sont plus nombreuses et les cellules absorbantes tendent à devenir cubiques, surtout au sommet. Les auteurs qualifient ce degré "d'atrophie partielle de la villosité" (il ne correspond pas à l'atrophie partielle de DONIACH et SHINER).

- Le degré IV : La hauteur de la villosité s'abaisse au-dessous de 400 µ. Le rapport c/v devient supérieur à 1 (inversion favorisée par l'allongement des glandes). Il existe des anomalies des cellules absorbantes et une inflammation du chorion. Les auteurs parlent alors d'atrophie subtotale (qui correspond, à peu près, à l'atrophie partielle de DONIACH et SHINER).

- Le degré V : Les villosités sont tout à fait aplaties (100 µ). Le rapport c/v peut atteindre des valeurs de 2 ou 3. Les cellules absorbantes deviennent cubiques ou plates et donnent parfois des aspects de pluristratification. C'est "l'atrophie totale" (qui correspond pratiquement à "l'atrophie subtotale" de DONIACH et SHINER).

D'autres auteurs ont proposé d'autres classifications, tels BOLT et coll. (28) qui classent les muqueuses en "normales", "limites" et "anormales".

La multiplicité des classifications témoigne de la difficulté d'appréciation des lésions, d'autant plus que tous ces degrés constituent les différents stades d'un même processus modifiant la muqueuse, et que la limite entre l'état normal et l'état pathologique est diversement appéciée.

B - CLASSIFICATION EN FONCTION DE L'IMPORTANCE DU RENOUVELLEMENT CELLULAIRE

Une notion dynamique basée sur l'appréciation du renouvellement cellulaire est venue compliquer les classifications que nous venons d'exposer.

En effet, le plus souvent, en cas "d'atrophie villositaire" les

caractéristiques de la muqueuse, notamment l'augmentation de l'index mitotique, l'allongement des glandes de Lieberkühn où se produisent les mitoses, font penser à un processus "d'hyper-régénération cellulaire".

Ceci a été confirmé par les études du "turn-over" cellulaire à la thymidine tritiée (CREAMER 68).

Par contre dans de rares cas, à l'atrophie des villosités ne correspond pas une augmentation de hauteur de la couche des glandes (RIECKEN 238, CREAMER 67, SHINER 280, WEINSTEIN 331, BARBIER 16, BOGNEL 26). Lorsque, dans ces cas, la vitesse de renouvellement cellulaire a été mesurée, on trouve habituellement qu'elle est ralentie. Il s'agit donc d'atrophie "vraie", de type "hypo-régénératif" (RIECKEN 238).

III — CRITERES MACROSCOPIQUES (examen à la loupe binoculaire)

A - LES ASPECTS MACROSCOPIQUES

Les aspects macroscopiques de la muqueuse intestinale au cours des atrophies villositaires sont bien connus depuis les travaux de BOOTH, STEWART, HOLMES et BRACKENBURY (30).

1) L'aspect le plus évolué est celui de "muqueuse plate". Dans ce type de muqueuse, les villosités ont complètement disparu. La surface de la muqueuse est assez souvent parcourue de sillons étroits qui délimitent des plages polyédriques, réalisant un aspect en mosaïque. BOOTH et coll. estiment que la muqueuse plate sans sillons représente un type de lésion plus sévère que la muqueuse plate avec aspect en mosaïque. Cette distinction ne nous a pas paru évidente dans notre étude.

2) L'aspect de muqueuse cérébriforme représente un degré d'atrophie moins évolué : le relief est profondément modifié. Les villosités sont remplacées par des bourrelets épais et sinueux. L'aspect rappelle celui des circonvolutions cérébrales. Dans certains cas la muqueuse est parcourue de sillons comparables à ceux que l'on peut observer sur une muqueuse plate. On parle alors, par analogie, de muqueuse cérébriforme avec aspect en mosaïque.

B - CORRESPONDANCE AVEC L'ASPECT HISTOLOGIQUE

Une bonne correspondance entre les aspects observés à la loupe binoculaire et les aspects histologiques a été relevée par la majorité des auteurs (BOOTH 30, STEWART 296, Mc CARTHY 164, SCOTT 268, ROY-CHOUDURY 246, COUGARD 53).

L'aspect de muqueuse plate correspond à l'atrophie villositaire subtotale de DONIACH et SHINER (ou ses équivalents dans les autres classifications) et l'aspect de muqueuse cérébriforme correspond à l'atrophie villositaire partielle (les "villosités" raccourcies représentent en fait des coupes transversales des bourrelets parcourant la surface de la muqueuse).

IV — CONCLUSION

Du tableau IV, qui essaye d'établir une corrélation entre les différentes classifications, il ressort que la majorité des auteurs considère que la muqueuse peut être légèrement modifiée, présenter des altérations de moyenne importance ou présenter des altérations sévères.

Seuls les derniers stades nous semblent assez caractéristiques pour définir une atrophie villositaire. En effet de légères modifications ne nous paraissent pas spécifiques et peuvent parfois se rencontrer chez des sujets normaux "témoins".

Aussi notre étude ne porte que sur des sujets dont la muqueuse répond aux critères suivants :

- Atrophie villositaire subtotale de DONIACH et SHINER, (muqueuse plate à l'examen à la loupe binoculaire).
- Atrophie villositaire partielle (muqueuse cérébriforme à la loupe binoculaire).

Nous conserverons dans cette étude la terminologie empruntée à DONIACH et SHINER.

Chapitre II

LES OBSERVATIONS

I - INTRODUCTION

Nous avons brièvement résumé les observations de 15 malades présentant une atrophie villositaire.

Nous les avons réparties en 2 groupes. L'un, relativement homogène, concerne des malades présentant une atrophie villositaire subtotale, l'autre, très hétérogène, concerne des malades porteurs d'affections autres que la maladie cœliaque de l'adulte.

Nous n'avons retenu que les observations dont les anomalies à la loupe binoculaire et en histologie classique étaient incontestables. Nous avons écarté certaines observations où l'atrophie villositaire partielle était discutable, en particulier lorsqu'on ne l'observait que sur certaines parties de fragments biopsiques. ("muqueuse irrégulière" - MATUCHANSKY 184 et non certainement atrophique).

Nous n'avons pas détaillé les résultats de l'étude de la muqueuse intestinale, car ceux-ci seront exposés en détail au chapitre suivant.

II - LES HUIT CAS DE MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

OBSERVATION N° 1 : Mme LO... Chantal.

Née en 1942, cette malade était explorée dans le service du Dr AUBERT à Toulon pour une anémie (globules rouges : 2 900 000 à 3 500 000/mm3) hypochrome (valeur globulaire autour de 0,70), hyposidérémique (sidérémie autour de 50 γ /100 ml), se traduisant cliniquement par une asthénie intense, avec syndrome dépressif, quelques vertiges et une dyspnée.

La recherche d'une hémorragie distillante étant négative, cette malade est adressée dans le service du Pr H. MONGES pour explorations digestives complémentaires. En effet, l'interrogatoire révélait, en outre, que, si aucun trouble intestinal n'avait jamais existé jusqu'en 1967, à cette époque, dans les suites d'un premier accouchement, était apparue une diarrhée, peu fréquente, évoluant par petites crises durant 2 à 3 jours, faite de 4 à 5 selles journalières. Ces épisodes étaient très espacés et séparés par des

périodes de constipation, jusqu'en Juillet 1969, date du 2ème accouchement. Depuis cette époque les crises se sont rapprochées et ont augmenté d'intensité et de durée. Mais cette diarrhée reste pour la malade au 2ème plan, et la gêne peu. Celle-ci est surtout préoccupée par les symtômes rapportés à son anémie. Elle a cependant maigri de 11 kg dans les 4 mois qui ont précédé son hospitalisation en Mars 1970.

Le transit baryté montre un "grêle fonctionnel" avec modification du relief jéjunal, fragmentation, floculation, dispersion de la baryte et dilatation de certaines anses.

Les tests d'absorption intestinale mettent en évidence des perturbations nettes de cette fonction :

- Dosage des graisses fécales : 19 g/24 h (normalement 5 g/ 24 h).
- Test de Schilling : 0,3 % seulement de la radio-activité ingérée (vitamine B12 marquée du cobalt radioactif) est retrouvée dans les urines en 24 h (normalement : 7 %).
- Par contre le D-Xylose est correctement absorbé : 25 % de la dose ingérée sont retrouvés dans les urines dans les 5 heures qui suivent l'ingestion (normalement : 20 %).

Protidémie, taux de prothrombine, ionogramme, cholestérolémie, ainsi que les autres paramètres sanguins sont normaux.

La biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire subtotale.

Le régime sans gluten a une action spectaculaire. L'anémie et l'hyposidérémie sont très rapidement et complètement corrigées et les signes fonctionnels et généraux qui les accompagnaient disparaissent. 10 kg sont repris en 8 mois. La diarrhée ne s'est plus jamais manifestée. La stéatorrhée a complètement disparu et le test de Schilling s'est normalisé.

Des biopsies jéjunales successives montrent une amélioration très nette, la muqueuse prenant au bout de 5 mois 1/2 un aspect cérébriforme avec persistance d'une atrophie villositaire partielle. Au bout d'un an l'état de la muqueuse s'est encore amélioré et est voisin de la normale.

Cet excellent état clinique, biologique et histologique se maintient depuis 2 ans, la malade suivant scrupuleusement son régime.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte révélée par un syndrome anémique, la diarrhée restant au 2ème plan, avec aspect radiologique de grêle fonctionnel et un syndrome biologique de malabsorption.

Amélioration spectaculaire grâce au régime sans gluten.

OBSERVATION N° 2 : Mme CH... Odette.

Cette femme de 30 ans est hospitalisée en février 1970 dans le service du Pr H. MONGES pour exploration d'une diarrhée chronique, évoluant depuis 2 ans 1/2, d'importance variable (2 à 10 selles par jour, parfois afécales) accompagnée de douleurs et de borborygmes de la fosse iliaque droite, de ballonnement abdominal et, parfois de quelques faux besoins. Il existe en outre une asthénie et un amaigrissement modéré que la malade ne peut chiffrer.

L'exploration colique est normale, de même que le transit du grêle. Il n'existe pas de syndrome biologique de malabsorption : graisses fécales : 3,78 g/j, test de Schilling : 15,7 %, test au D-Xylose : 35 %.

La seule anomalie biologique notable est une très discrète baisse de la calcémie (88 mg/l).

Une biopsie jéjunale est pratiquée. Elle montre une atrophie villositaire subtotale typique.

Un régime sans gluten est prescrit : l'amélioration clinique est nette, de même que l'amélioration anatomique : l'atrophie villositaire n'est plus que partielle et les entérocytes ont repris une morphologie voisine de la normale.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte découverte par biopsie jéjunale pratiquée dans l'exploration d'une diarrhée chronique, sans signes radiologiques au niveau de l'intestin grêle et sans aucun syndrome biologique de malabsorption.

Bonne efficacité du régime sans gluten.

OBSERVATION N° 3 : Mme VA... Pierrette.

Le début apparent de la maladie se situe en 1961, à l'âge de 35 ans. Au cours d'une tentative de suicide par barbituriques apparaît une diarrhée très importante (10 selles liquides par jour) et en 2 mois la malade perd 10 kg. Un traitement par CORTANCYL et NEOMYCINE améliore considérablement la diarrhée et l'état général. Pendant 2 ans, cette malade ne présente plus de symptômes digestifs.

Mais le syndrome diarrhéique reprend en 1963. Il évolue par poussées et n'est amélioré que par un traitement corticoïde. On constate bientôt un amaigrissement contrastant avec une boulimie, des douleurs et des ballonnements abdominaux, des épisodes fébriles, un syndrome tétanique, une ostéoporose et une ostéomalacie, une anémie sévère (2000000 de globules rouges par mm3) nécessitant des transfusions.

Une stéatorrhée est alors découverte et on évoque le diagnostic de maladie coeliaque de l'adulte. Le pain est supprimé du régime et la corticothérapie poursuivie à la dose de 25 mg de CORTANCYL par jour.

Ce n'est qu'en 1967 que cette malade est adressée au Pr DELMONT dans le service du Pr H. MONGES.

Le transit baryté montre un aspect de "grêle fonctionnel" typique.

Les principales anomalies biologiques sont alors les suivantes :

- Hypokaliémie (1,5 mEq/l),
- Hypocalcémie (88 mg/l),
- Hypoprotidémie (48 g/l),
- Stéatorrhée : 16 g/24 h,
- Test au D-Xylose : seulement 10 % de la dose ingérée est retrouvée dans les urines,
- Test de Schilling : 0,50 % de la radioactivité se retrouve dans les urines.

Une biopsie jéjunale est pratiquée en 1967. Elle montre un aspect typique d'atrophie villositaire subtotale.

Une réanimation parentérale intensive associée au régime sans gluten améliore assez rapidement l'état de la malade qui sort de l'hôpital avec des prescriptions diététiques strictes qui seront suivies scrupuleusement pendant 2 mois. Au bout de ce laps de temps, la malade est revue : l'état général est excellent, le poids stable. Il n'y a plus de diarrhée. Une nouvelle biopsie jéjunale montre une très discrète amélioration histologique (diminution de l'infiltrat lympho-plasmocytaire) mais la muqueuse reste plate, et la stéatorrhée persiste (10 g/24 h).

La malade ne revient plus consulter pendant près de 2 ans, au cours desquels elle suit d'elle-même un régime et un traitement fantaisiste. En moyenne une fois par mois elle présente des crises, déclenchées non par l'ingestion de pain ou autres produits à base de céréales, dont elle se prive peu, mais surtout par l'ingestion de graisses. Les écarts alimentaires sont suivis par une période de 24 heures d'asthénie, puis par l'apparition d'un syndrome dysentériforme, que la malade arrête immédiatement par une dose de 5 comprimés de CORTANCYL par jour. La chaleur et les contrariétés favorisent nettement l'apparition des crises.

Dans les 6 mois précédant la nouvelle hospitalisation, les crises se sont rapprochées et l'état général s'est dégradé.

Le nouveau bilan pratiqué début novembre 1969 ne montre aucune amélioration des tests d'absorption. La muqueuse jéjunale est toujours aussi pathologique.

Enfin cette malade est revue une dernière fois en mars 1971. Elle préfère toujours au régime sans gluten la corticothérapie qui lui permet d'arrêter rapidement les symptômes aigus liés à ses écarts de régime. L'absorption de la vitamine B12, des graisses et du D-Xylose est toujours très perturbée. Il existe une anémie avec hyposidérémie majeure (38 γ / 100 ml) et la muqueuse jéjunale montre toujours la même atrophie villositaire subtotale, mais paradoxalement l'état général est assez bien conservé.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte révélée par une diarrhée chronique avec troubles importants de l'état général, aspect radiologique de "grêle fonctionnel", syndrome biologique de malabsorption très sévère.

Le régime sans gluten proposé a été efficace pendant la très courte période où il a été suivi. L'état clinique, mais surtout biologique et anatomique a ensuite repris son état antérieur, la malade préférant prendre une corticothérapie "à la demande" plutôt que de suivre le régime sans gluten.

OBSERVATION N° 4 : Mme PA... Jeanne.

Cette femme de 53 ans a été adressée dans le service du Professeur H. MONGES en juin 1971 pour un état cachectique consécutif à une diarrhée chronique avec malabsorption.

A son entrée l'état est très alarmant : si la diarrhée a disparu, la maigreur est considérable (29kg) avec déshydratation intra et extra-cellulaire,

hypotension, asthénie intense et troubles psychiques (amnésie, désorientation temporo-spaciale).

L'interrogatoire de la famille apprend que cette malade présente une diarrhée chronique depuis une fièvre paratyphoïde B à l'âge de 18 ans. Un épisode de diarrhée aiguë avait nécessité une hospitalisation en 1970 au centre hospitalier de Toulon.

Le transit baryté du grêle montre un aspect de "grêle fonctionnel" avec perte du relief " en feuille de fougère " du jéjunum qui est dilaté, fragmentation, floculation et dispersion de la baryte, augmentation du calibre de l'iléon.

Du point de vue biologique les perturbations essentielles sont les suivantes :

- anémie normochrome (le nombre des globules rouges est descendu jusqu'à 2 800 000 mm3),
- hypoprotidémie (57 g/l) avec hypoalbuminémie (37 %) et hypergammaglobulinémie relative (35 % à l'électrophorèse),
- hypoglycémie intermittente (0,35 g/l) avec glycémie normale entre les accidents hypoglycémiques.

Les tests d'absorption montraient un déficit modéré de l'absorption du D-Xylose (19 %).

Nous avons pratiqué une biopsie jéjunale qui a montré une atrophie villositaire subtotale.

Une réanimation intensive par voie veineuse est entreprise, associée à un régime sans gluten.

Malgré ce traitement, l'amélioration tarde à se manifester, la diarrhée reprend même par épisodes. Il se produit plusieurs accidents hypoglycémiques. Puis progressivement l'état général s'améliore, la diarrhée diminue puis disparaît. 4 kg sont gagnés en un mois.

Cette malade a été revue à plusieurs reprises en consultation depuis sa sortie de l'hôpital. Avec un régime sans gluten scrupuleusement suivi l'amélioration a continué : augmentation de poids, selles pratiquement normales, habituellement moulées, diminution de l'asthénie, disparition des troubles psychiques. Nous n'avons pas pu contrôler l'amélioration anatomique de la muqueuse intestinale, la malade refusant une biopsie de contrôle.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte découverte au cours de l'exploration d'un état cachectique consécutif à une diarrhée chronique très ancienne, avec aspect radiologique de grêle fonctionnel, perturbations biologiques majeures.

Le régime sans gluten, associé à une réanimation intensive, a un effet très favorable, mais qui a été long à se manifester.

OBSERVATION N° 5 : M. CO... Marius.

Ce sujet de 50 ans est exploré dans le service du Pr AUBERT à Toulon pour une anémie d'apparition insidieuse.

Il s'agit d'une anémie (globules rouges entre 2 500 000 et 3 000 000/mm3) (V G : 1,20) mais nettement hyposidérémique (38 γ/100 ml).

Devant la négativité de l'exploration hématologique et l'absence d'hémorragie distillante, l'hypothèse d'un trouble de l'absorption du fer est émise. En effet il existe des antécédents de diarrhée intermittente très ancienne : depuis une vingtaine d'année émission matinale d'une selle très liquide "explosive". Par épisodes, la diarrhée s'intensifie pendant quelques semaines, mais ne gêne jamais vraiment le sujet qui continue à mener une vie très active.

Il existe des lésions cutanées, évoluant par poussées depuis 5 ans, localisées surtout au niveau de la partie inférieure du tronc. Cette dermatose est actuellement en cours d'exploration (Pr PRIVAT). La biopsie cutanée n'a pas montré de lésion spécifique (infiltrat dermique).

Des tests d'absorption intestinale sont alors pratiqués:stéatorrhée : 12,80 g/24 h.

Test de Schilling : 2,5 % seulement de la vitamine B12 marquée ingérée sont retrouvés dans les urines.

Le dosage du FIGLU dans les urines après charge en L-histidine est normal.

Un transit baryté montre un aspect de grêle fonctionnel typique.

Le malade est alors adressé dans le service du Pr H. MONGES pour une biopsie jéjunale qui ramène une muqueuse plate, avec atrophie villositaire subtotale.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte découverte au cours de l'exploration d'une anémie chronique, avec diarrhée peu importante mais très ancienne, syndrome biologique de malabsorption. Présence de lésions cutanées non encore étiquetées.

OBSERVATION N° 6 : Mlle CO... Danielle.

Cette malade est hospitalisée pour la première fois dans le service du Pr H. MONGES en février 1969, à l'âge de 22 ans pour une hépatite aiguë, apparemment virale et banale.

Elle présente des antécédents de diarrhée chronique évoquant fortement une maladie cœliaque : début des troubles, semble-t-il, à l'arrêt de l'allaitement maternel et à l'introduction des farines dans l'alimentation (?). Amélioration spontanée de la diarrhée en quelques mois. Peu de troubles jusqu'à l'âge de 16 ans, où un épisode diarrhéique très aigu, mettant en jeu le pronostic vital, nécessite une hospitalisation (Pr R. BERNARD). Tout rentre complètement dans l'ordre grâce à un régime sans gluten, qui est abandonné définitivement au bout d'un an et demi.

Depuis cette malade n'a plus jamais présenté de diarrhée, malgré un régime absolument normal.

Devant ces antécédents, une biopsie jéjunale a été pratiquée : elle a montré une muqueuse complètement plate avec atrophie villositaire subtotale.

Les tests d'absorption pratiqués (dosage des graisses fécales, test de Schilling, test au D-Xylose) sont tous normaux.

Le bilan biologique hépatique est celui d'une hépatite virale banale.

Une corticothérapie brève est instituée. L'évolution immédiate clinique et biologique est simple.

Cependant 9 mois plus tard, les transaminases sont à nouveau élevées, il existe une hépatomégalie modérée et surtout des perturbations rénales importantes apparaissent : œdèmes des membres inférieurs, forte protéinurie, hématurie, leucocyturie. La vitesse de sédimentation est très accélérée.

Le tableau clinique et biologique évoque un lupus érythémateux aigu disséminé (malgré l'absence de cellules de Hargrave, de lésions spécifiques rénales - glomérulite intercapillaire - et hépatique - souffrance hépato-cellulaire modérée avec stéatose périportale).

Une nouvelle biopsie du grêle pratiquée chirurgicalement en même temps que la biopsie rénale et hépatique, montre toujours une muqueuse complètement plate.

Le 14-02-70 est entrepris un traitement associant :

- CHLORAMINOPHENE : 4 comprimés soit 8 mg par jour pendant 5 mois
- Corticothérapie CORTANCYL 45 mg, puis 20 mg par jour pendant 8 mois.

Devant l'excellent résultat clinique et biologique, tous les résultats biologiques s'étant normalisés au bout de 8 mois (à l'exception de la vitesse de sédimentation qui reste élevée, à près de 100 mm à la 2ème heure), le Pr DELMONT qui suivait cette malade décide de ne garder comme traitement que 3 comprimés d'INDOCID tous les 2 jours. Sous ce traitement poursuivi jusqu'en juin 1972, aucune manifestation clinique, aucune anomalie dans les bilans hépatiques et rénaux répétés n'a été notée, à l'exception d'une vitesse de sédimentation variable, le plus souvent élevée (entre 50 et 100 mm à la 2ème heure) mais qui s'est normalisée en mai 1972.

Malgré la persistance des anomalies majeures de la muqueuse jéjunale, contrôlée par une autre biopsie, il n'existe toujours aucune diarrhée, bien que le régime demeure entièrement libre.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'enfance avec recrudescence aiguë à l'adolescence, traitée alors par un régime sans gluten arrêté au bout d'un an et demi. Depuis, malgré la persistance de l'atrophie villositaire subtotale typique, il n'existe plus aucun signe clinique ni biologique de malabsorption, bien que le régime soit entièrement libre.

Atteinte hépato-rénale très grave ayant fait évoquer le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé, mais transitoire et actuellement apparamment guérie.

Il ne nous semble pas possible actuellement de savoir s'il existe une relation entre ces deux affections.

OBSERVATION N° 7 : Mme BA... Denise.

Cette malade de 40 ans est hospitalisée dans le service du Professeur A. MONGES pour bilan d'une diarrhée apparue un an 1/2 auparavant (il n'existait aucun trouble du transit antérieur), alors qu'elle était porteuse d'un tœnia. Elle a pris de nombreux tœnifuges pendant 1 an, et grâce au TREDEMINE, elle a éliminé ce parasite en septembre 1970. La diarrhée a cependant persisté, survenant par périodes de 15 jours à un mois, faite de 7 à 8 selles quotidiennes, liquides et nauséabondes. 8 kg ont été perdus en 18 mois et une asthénie s'est progressivement installée. De plus, récemment, des œdèmes importants des membres inférieurs sont apparus.

Il existe d'assez profondes perturbations biologiques dont les principales sont les suivantes :

- Anémie normochrome (GR autour de 3 000 000/mm3),
- Hyposidérémie (50 γ/100 ml),
- Hypoprotidémie 48 g/l, avec baisse importante du rapport albumine/globulines (0,58), expliquant les œdèmes,
- Baisse du taux de prothrombine (16 %) corrigée rapidement par injection parentérale de vitamine K,
- Hypocalcémie (76 mg/l).

Il existe une stéatorrhée minime (6 g/24 h). Par contre le test au D-Xylose montre un défaut d'absorption important de ce sucre (8,5 %). Le test de Schilling est fortement perturbé (0,5 %).

Le transit baryté du grêle est peu modifié, en dehors d'une discrète fragmentation de la baryte.

Une biopsie jéjunale permet d'affirmer une atrophie villositaire subtotale. Pour ne pas laisser passer un lymphosarcome du grêle et devant la présence de 2 niveaux liquides sur le grêle, on décide une laparotomie exploratrice, qui montre un grêle dilaté dans sa portion moyenne, à parois épaissies mais souples, sans sténose expliquant la dilatation, et de nombreux ganglions augmentés de volume dans le mésentère. On pratique le prélèvement d'un fragment de muqueuse de grêle qui confirme l'atrophie villositaire et d'un ganglion mésentérique qui est histologiquement normal.

Un régime sans gluten est alors prescrit. Il entraînera la disparition de la diarrhée, de la stéatorrhée (2,61 g de graisses fécales/24 h) des œdèmes et de l'hypoprotidémie et une prise de poids de 4 kg dès la 3ème semaine.

Par contre une nouvelle biopsie du grêle (duodénale) pratiquée au bout de 3 semaines de ce régime, dans le service du Pr H. MONGES, en vue d'effectuer une étude histoenzymologique et en microscopie électronique, montre toujours une atrophie villositaire subtotale (c'est cette biopsie que nous avons étudiée).

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte, avec diarrhée apparue au moment de l'infestation par un tœnia, trouble important de l'état général, signes radiologiques peu marqués au niveau de l'intestin grêle et fortes perturbations

biologiques, à l'exception de la stéatorrhée qui est minime. L'atrophie villositaire est confirmée par un prélèvement au cours d'une laparotomie exploratrice.

Excellents résultats clinique et biologique du régime sans gluten, bien que l'atrophie villositaire subtotale persiste après 3 semaines de ce régime.

OBSERVATION N° 8 : M. GH... Louis.

Ce malade de 58 ans est hospitalisé en mars 1971 dans le service du Dr ZEROLO à Toulon pour une diarrhée chronique, faite de 4 à 8 selles liquides par jour, apparue un an auparavant et s'accompagnant d'un amaigrissement important (10 kg en 9 mois), d'œdèmes des membres inférieurs et d'une asthénie intense.

Si la diarrhée est d'apparition récente, d'autres symtômes existaient par contre depuis 1966 : l'asthénie et l'amaigrissement (5 kg en 3 ans) avaient même motivé une hospitalisation durant laquelle une anémie (3 millions de globules rouges/mm3) avait été explorée sans qu'on puisse en préciser l'origine.

Le transit baryté de l'intestin grêle, qui s'effectue dans des délais normaux, montre simplement quelques irrégularités minimes du relief muqueux jéjunal et une dilatation modérée des anses iléales.

Du point de vue biologique on retrouve une anémie (le nombre des globules rouges oscillant entre 2 500 000 et 3 400 000), légèrement hyperchrome (valeur globulaire : 1,26). La protidémie est basse (47 g/l) avec hypoalbuminémie importante (49 %) et augmentation relative des gammaglobulines (27 %). Le taux de prothrombine est légèrement abaissé : 70 % puis 58 %. On ne retrouve que 14 % du D-Xylose ingéré dans les urines dans les 5 heures suivant l'ingestion.

Devant ce tableau clinique, radiologique et biologique évoquant une malabsorption intestinale, ce malade est adressé dans le service du Pr H. MONGES pour y subir une biopsie jéjunale, qui montre un aspect typique d'atrophie villositaire subtotale.

EN RESUME :

Maladie cœliaque de l'adulte découverte au cours de l'exploration d'une anémie chronique, accompagnée de diarrhée, avec un aspect radiologique peu marqué de "grêle fonctionnel" et des perturbations biologiques évocatrices de malabsorption.

III – LES SEPT CAS DE SUJETS PRESENTANT UNE AFFECTION AUTRE QUE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

OBSERVATION N° 9 : Lymphome méditerranéen : M. ME... Setti.

Le bilan biologique pratiqué à titre systématique en vue d'une intervention pour ulcère du bulbe ayant montré un taux de prothrombine à 10 %,

ce sujet de 33 ans, d'origine algérienne, est hospitalisé dans le service du Pr AUBERT à Toulon en février 1972.

L'interrogatoire apprend qu'il existe une diarrhée depuis le mois de novembre 1969, alors qu'il n'y avait aucun trouble du transit auparavant. Un amaigrissement de 14 kg s'était produit en moins d'un an.

L'examen clinique est négatif en dehors d'un ballonnement abdominal et d'un hippocratisme digital.

On note par ailleurs :

- Un aspect radiologique peu marqué de "grêle fonctionnel".
- Une anémie modérée (3 650 000 globules rouges/mm3) pratiquement normochrome (VG : 0,87) et normosidérémique (93 γ/100 ml).
- Une calcémie variable mais toujours assez basse (64 à 87 g/l).
- Une hypokaliémie (3 mEq/l).
- Une protidémie et une électrophorèse des protéines normales.

Ce malade est alors hospitalisé dans le service du Pr H. MONGES pour y subir une biopsie jéjunale, qui montre une atrophie villositaire subtotale avec infiltration lympho-plasmocytaire considérable du chorion.

Les tests d'absorption donnent les résultats suivants :

- Stéatorrhée variant entre 22 et 70 g/24 h.
- Test au D-Xylose moins de 1 %.
- Test de Schilling : 2,5 %.
- Courbe d'hyperglycémie provoquée absolument plate (flèche maximale à 0,86 g/l).

L'institution d'un régime sans gluten fait disparaître la diarrhée très rapidement (1 selle par jour) mais n'empêche pas :

- l'apparition et la persistance de crises tétaniques que n'améliorent ni la vitamine D, ni le calcium par voie parentérale mais qui disparaissent grâce à des injections de magnésium ;
- la dégradation de l'état général (asthénie, amaigrissement), un moment freinée par corticothérapie, rapidement arrêtée en raison de l'ulcère duodénal.

Par contre la prescription d'une antibiothérapie énergique (TOTAPEN, SIGMAMYCINE) semble améliorer l'état de ce malade.

Une deuxième biopsie jéjunale pratiquée après un mois et demi de régime sans gluten ne montre pas d'amélioration anatomique.

Le diagnostic déjà suspecté sur les coupes histologiques est confirmé par l'immuno-électrophorèse spécifique : la révélation par sérum anti-immunoglobuline A montre en effet la présence d'un arc anormal de mobilité α 2 se raccordant partiellement à celui des IgA normales. Les chaînes légères sont par contre normales. Il s'agit donc d'un lymphome méditerranéen (maladie des chaînes lourdes, de type α 2).

EN RESUME :

Lymphome méditerranéen (maladie des chaînes lourdes) chez un sujet d'origine algérienne qui présente depuis 2 ans et demi une diarrhée avec altération majeure de l'état général, aspect radiologique peu marqué de grêle fonctionnel, syndrome biologique de malabsorption très important et atrophie villositaire subtotale avec infiltrat lympho-plasmocytaire majeur du chorion. L'immunoélectrophorèse spécifique des IgA montre la présence d'un arc anormal de mobilité α 2 qui affirme le diagnostic.

Le régime sans gluten fait disparaître la diarrhée mais n'améliore pas l'état général. Un traitement antibiotique actuellement en cours semble avoir une certaine efficacité.

OBSERVATION N° 10 : Hypogammaglobulinémie congénitale - M. JO... Claude.

Après une primo-infection tuberculeuse pulmonaire, ce sujet a présenté entre 1940 et 1950 des épisodes infectieux broncho-pulmonaires à répétition qui ont spontanément disparu vers l'âge de 13 ans. Depuis l'âge de 22 ans (1959) il présente des épisodes diarrhéiques : peu importants et brefs dans les premières années où ils sont séparés par des intervalles de 7 à 12 mois, ils sont devenus plus intenses, plus rapprochés, parfois fébriles à partir de 1964. On découvre alors chez ce malade une stéatorrhée modérée (9 g/24 h) et un aspect radiologique de "grêle fonctionnel". Des extraits pancréatiques améliorent un peu le syndrome diarrhéique, mais moins d'un an plus tard les mêmes épisodes de diarrhée reprennent. En 1969 ce malade est hospitalisé pour la première fois dans le service du Pr H. MONGES pour une diarrhée aiguë très importante, avec déshydratation massive et collapsus cardio-vasculaire. La coproculture met en évidence une Salmonella cholerae suis.

Après réanimation et antibiothérapie l'état s'améliore. L'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie nette (6 %). L'immunoélectrophorèse et le dosage des immunoglobulines révèlent un déficit global en immunoglobulines :

IgA : 30 ± 10 mg/100 ml (normale : 288 ± 121 mg/100 ml).

IgG : 230 ± 10 mg/100 ml (normale : 1200 ± 300 mg/100 ml).

IgM : traces indosables par la méthode (normale 80 ± 29 mg/100 ml).

Il s'agit donc d'un déficit majeur en immunoglobulines, dont le caractère congénital semble certain, car on retrouve quelques anomalies dans sa descendance : légère diminution des IgG chez l'un des fils (Guy) et l'une des filles (Valérie), forte diminution des IgG et surtout des IgA et IgM chez l'autre fille (Christine). Le 2ème fils, la mère, le frère et le demi-frère du malade ne présentent pas d'anomalie. Aucun membre de sa famille ne présente de diarrhée.

Les tests d'absorption intestinale montrent que cette fonction est perturbée de façon dissociée :

Test de Schilling : 0,3 % de la radioactivité se retrouve dans les urines.

Courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale aplatie (flèche à 1,32 g/l).

Test au D-Xylose : 20 % de la dose ingérée est retrouvée dans les urines.

Dosage des graisses fécales : 5,10 g/24 h puis 10 g/24 h.

La biopsie jéjunale montre une muqueuse cérébriforme, presque plate par endroits avec aspect histologique d'atrophie villositaire subtotale sur une partie du fragment, partielle sur l'autre, et présence d'un follicule lymphoïde.

Des lamblias pullulent dans le liquide jéjunal. Une cure de FLAGYL est sans effet. Mais cette absence d'efficacité est sans doute due à une durée trop courte (3 semaines) et des doses trop faibles.

Un traitement par ENTERCINE et surtout gammaglobulines par voie intra-musculaire a à peu près stabilisé la diarrhée, après quelques tatonnements pour trouver la dose optimale (10 ml par jour, les 3 premiers jours du mois. En effet pendant près de 2 ans la diarrhée ne se manifeste que par très courts épisodes, peu intenses et très espacés. La stéatorrhée a complètement disparu. Une biopsie jéjunale de contrôle montre en décembre 1970 une amélioration histologique : si l'atrophie villositaire persiste, elle est moins accentuée qu'en 1960 et surtout l'épithélium de surface a repris un aspect normal. Un des fragments comporte encore un nodule lymphoïde, ce qui témoigne d'une hyperplasie lymphoïde nodulaire.

En décembre 1971, le malade interrompt son traitement par gammaglobulines et il présente début janvier 1972 une diarrhée aiguë très intense avec déshydratation et chute tensionnelle, avec à nouveau présence de Salmonella dans les selles.

Une nouvelle biopsie intestinale (au niveau du 3ème duodénum) montre alors une muqueuse plate, avec qtrophie villositaire subtotale.

EN RESUME :

Hypogammaglobulinémie congénitale avec déficit portant sur les 3 classes d'immunoglobulines, se traduisant par une diarrhée apparue seulement à l'âge de 22 ans, évoluant sur un mode chronique avec des épisodes aigus infectieux à Salmonella. Les signes radiologiques de "grêle fonctionnel" sont majeurs. Il existe un syndrome biologique de malabsorption et une infestation jéjunale massive par des Lamblias. La biopsie jéjunale montre des plages d'atrophie villositaire partielle, voisinant avec des plages d'atrophie et une hyperplasie lymphoïde nodulaire. Un traitement par ENTERCINE et gammaglobulines améliore nettement l'état clinique, biologique et anatomique pendant près de 2 ans. L'arrêt des injections de gammaglobulines provoque une nouvelle poussée aiguë infectieuse avec aggravation de l'atrophie villositaire.

OBSERVATION N° 11 : Iléite sténosante plurifocale - Mme BU ... Hélène.

Cette malade de 48 ans est hospitalisée pour un syndrome douloureux épigastrique, apparu 5 mois auparavant, à type de brûlure, irradiant dans tout l'abdomen, et pour l'exploration duquel un transit baryté du grêle est pratiqué : il montre non seulement des aspects de "grêle fonctionnel", mais aussi des images de rétrécissements étagés au niveau de l'iléon avec dilatation d'anses en amont. Paradoxalement il n'existe pratiquement pas de troubles du transit intestinal. L'interrogatoire ne retrouve qu'un seul épisode diarrhéique de courte durée. Par contre l'état général se détériore progressivement : une asthénie intense s'installe et l'amaigrissement est important (8 kg en 5 mois). En outre des œdèmes des membres inférieurs puis une ascite (transudat) apparaissent.

Ils sont expliqués par une protidémie, très basse (41 g/l), sans troubles majeurs de l'électrophorèse, ni de l'immunoélectrophorèse. Plusieurs autres constantes biologiques sont également perturbées : Abaissement du taux de prothrombine (63 %), de la cholestérolémie (0,92 g/l), de la kaliémie (2,9 mEq/l) et de la natrémie (130 mEq/l). Il existe une anémie, le nombre des globules rouges restant voisin de 3 000 000/mm3, avec une valeur globulaire voisine de la normale (0,92) mais une sidérémie basse (68 γ/100 ml).

Les tests d'absorption confirment les perturbations fonctionnelles de l'intestin grêle :

- Test de Schilling : 5 %.
- Dosage des graisses fécales : 8,2 g/24 h.
- Courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale plate (glycémie maximum à la 120e mn : 1,20 g/l).
- Par contre test au D-Xylose normal (30 %).

Une biopsie jéjunale ramène 4 fragments qui montrent une atrophie villositaire subtotale.

Un régime sans gluten a donc été entrepris en octobre 1971. Mais devant la persistance du mauvais état général clinique et biologique, et devant la persistance des images d'allure organiques au niveau de l'iléon, une laparotomie exploratrice est pratiquée le 12-11-71 (Pr GUERINEL) :

Le jéjunum est macroscopiquement normal. Par contre la presque totalité de l'iléon est altérée, d'allure congestive et atone et on trouve plusieurs zones rétrécies qui correspondent vraisemblablement aux sténoses radiologiques. Le mésentère est truffé de ganglions petits et durs. La résection de la zone la plus atteinte, mesurant 25 à 30 cm de long, est pratiquée.

L'examen de la pièce opératoire iléale à la loupe binoculaire montre une muqueuse qui présente des villosités en feuilles très accollées et très larges en certains endroits, dont la surface est cérébriforme en d'autres, et même dépourvue de villosités dans certaines zones limitées.

L'examen histologique confirme cette irrégularité de la muqueuse iléale, des zones d'atrophie villositaire subtotale voisinant avec des zones d'atrophie partielle et des zones de muqueuse presque normale. La paroi intestinale est le siège d'une inflammation non spécifique avec de nombreux polynucléaires. Les ganglions mésentériques sont le siège d'une hyperplasie réticulaire simple.

Les suites opératoires sont satisfaisantes et un traitement anti-inflammatoire est entrepris (ASPIRINE à forte dose).

EN RESUME :

Iléite sténosante plurifocale, se manifestant cliniquement par un syndrome douloureux abdominal atypique et une altération importante de l'état général, et radiologiquement par des sténoses étagées de l'iléon. Il existe un syndrome biologique de malabsorption modérée, mais la biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire subtotale.

L'intervention chirurgicale confirme les sténoses multiples de l'iléon.

OBSERVATION N° 12 : Maladie de DUHRING-BROCQ : Mme MA... Anita.

Cette malade de 57 ans est hospitalisée en février 1972 dans le service du Pr H. MONGES pour un amaigrissement de 10 kg en 1 an ... avec constipation.

Elle présente en outre, depuis le mois d'octobre 1971, des éléments cutanés bulleux (contenant un liquide clair) et prurigineux, siégeant autour du nombril, puis du cou, des aisselles, du pubis et du dos, apparaissant par poussées et disparaissant sans laisser de cicatrices.

Au moment de son hospitalisation ces lésions sont par endroits devenues croûteuses (dos, aisselles, pubis). Au niveau du cou elles sont simplement érythémateuses. Par contre dans la région hypogastrique elles gardent un aspect bulleux, à centre croûteux et à pourtour érythémateux.

Devant l'aspect de ces lésions le Pr PRIVAT évoque le diagnostic de maladie de DUHRING-BROCQ de type herpétiforme. Ce diagnostic est confirmé par une biopsie cutanée d'un élément dorsal : Il s'agit d'une lésion bulleuse étendue dont le toit est fait de toute l'épaisseur du corps muqueux, le décollement s'étant fait à la jonction dermo-épidermique. Le contenu est seroleucocytaire. Le plancher est constitué par le derme papillaire, siège d'une inflammation importante, à topographie périvasculaire et limitée à la zone bulleuse. Il n'existe pas, en outre d'anticorps antimembrane basale.

La guérison des lésions, grâce au DAGENAN, est un argument supplémentaire en faveur de ce diagnostic.

Etant donnée la fréquence des lésions histologiques de l'intestin grêle dans cette affection cutanée, une biopsie jéjunale est pratiquée. La muqueuse présente une atrophie villositaire partielle sur les 4 prélèvements effectués.

L'exploration biologique et radiologique est par contre négative.

A sa sortie de l'hôpital la malade ne présentait presque plus de lésions cutanées et avait repris 2 kg.

EN RESUME :

Atrophie villositaire partielle chez une malade présentant une maladie de DUHRING-BROCQ de type herpétiforme (ou dermatite herpétiforme), sans aucun signe clinique ni biologique de malabsorption.

OBSERVATION N° 13 : PSORIASIS : M. PH... Jacques.

Ce malade de 58 ans est suivi à la consultation du Pr PRIVAT pour un psoriasis, évoluant par poussées depuis 1961.

Il est hospitalisé dans le service du Pr H. MONGES pour un bilan général et la mise en œuvre d'un traitement dermatologique énergique.

Il présente des placards érythémato-squameux très importants au niveau de la région lombaire, des coudes, de la face externe des cuisses et des tibias, quelques plaques moins squameuses au niveau du thorax et de l'abdomen et une plaque au niveau du cuir chevelu.

Il n'a jamais présenté de diarrhée et c'est au cours d'investigations

systématiques chez les malades porteurs de dermatoses que nous avons trouvé une atrophie villositaire partielle indiscutable.

Le bilan biologique est entièrement normal, en particulier la calcémie, la sidérémie et la protidémie. La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale, le test au D-Xylose, le test de Schilling et le dosage des graisses fécales ne montrent pas de troubles de l'absorption.

EN RESUME :

Atrophie villositaire partielle, découverte par une biopsie jéjunale faite au cours d'investigations systématiques chez un malade présentant un psoriasis étendu, sans signes de malabsorption cliniques ou biologiques.

OBSERVATION N° 14 : Entérite actinique tardive probable : Mme BO... Elise.

Cette malade est hospitalisée en janvier 1971 pour l'exploration d'une diarrhée faite de 15 à 20 selles par jour à prédominance post-prandiale et qui est allée en s'aggravant progressivement depuis 6 mois, alors qu'il n'existait aucun trouble du transit auparavant.

Un amaigrissement de 10 kg est noté depuis le début de l'épisode diarrhéique ; l'asthénie est intense. Cette malade a subi en 1955 une hystérectomie pour épithélioma utérin, suivie de 72 séances de radiothérapie.

Le transit baryté du grêle est extrêmement rapide (cœcum atteint en moins d' 1 heure 30) avec aspect de "grêle fonctionnel". Par ailleurs on note sur le lavement baryté un aspect de colon radiothérapique.

Il existe une anémie normochrome modérée (3 500 000 GR/mm3) et une hypokaliémie (2,8 mEq/l). La protidémie est à 60 g/l. Les autres paramètres sanguins sont normaux.

La stéatorrhée (20 g/24 h), le défaut d'absorption du D-Xylose (12% seulement de la dose ingérée est retrouvée en 5 h dans les urines) et de la vitamine B12 (test de Schilling 0 % - il est probable que la totalité des urines n'a pas été recueillie) affirment la malabsorption.

La biopsie jéjunale montre une muqueuse cérébriforme avec atrophie villositaire partielle.

EN RESUME :

Malade présentant une diarrhée chronique depuis 6 mois, ayant débuté une dizaine d'année après une radiothérapie importante pour épithélioma utérin.

La radiographie montre un aspect de "grêle fonctionnel" et de colon radiothérapique.

Il existe un syndrome biologique de malabsorption ; la biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire partielle.

Les antécédents de radiothérapie et la coexistence d'altérations coliques en rapport avec cette étiologie font considérer le diagnostic d'entérite actinique tardive comme très probable.

OBSERVATION N° 15 : Atrophie villositaire cryptogénétique : M. BO ... Angélo.

+ Ce malade de 52 ans est hospitalisé une première fois dans le service du Pr H. MONGES en juillet 1970 pour un syndrome diarrhéique, ayant débuté en janvier de la même année et qui évolue par crises de plusieurs jours, avec 4 à 5 selles quotidiennes, souvent grasses, accompagnées de douleurs de la fosse iliaque droite. En dehors de ces crises le malade a deux selles molles, par jour. Il a maigri de 7 kg depuis le début de ces symptômes. Le malade signale avoir eu de courtes crises analogues, mais moins graves et moins durables, 4 et 8 ans auparavant.

Le transit baryté montre l'aspect typique de "grêle fonctionnel" avec prédominance des altérations au niveau de l'iléon.

Les tests d'absorption affirment la malabsorption intestinale :

- Stéatorrhée : 21 g/24 h, test de Schilling 0,1 %.
- Courbe d'hyperglycémie provoquée plate (flèche à 1,20 g/l).
- Le D-Xylose est par contre bien absorbée (24 %).
- La protidémie est très basse (48 g/l) mais il n'existe pas d'anomalie de l'électrophorèse, ni des immunoglobulines.
- Les autres constantes biologiques ne montrent pas d'anomalies significatives.

+ Un traitement symptômatique améliore passagèrement la diarrhée, mais ce sujet est hospitalisé une deuxième fois en novembre 1970 pour reprise du syndrome diarrhéique avec œdèmes des membres inférieurs et aggravation de l'amaigrissement.

Les signes radiologiques sont encore plus marqués à tel point qu'une atteinte organique du jéjunum est envisagée.

Les tests d'absorption sont encore plus perturbés, la stéatorrhée atteignant 50 g par jour. Le test de GORDON (élimination de la POLYVINYL-PYROLIDONE marquée) est négatif.

La protidémie est de 45 g/l, et la calcémie de 70 mg/l. Il existe une anémie normochrome modérée (3 800 000 globule rouges/mm3). Le cholestérol total n'atteint que 1,21 g/l.

Une biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire partielle et l'examen parasitologique du liquide jéjunal montre la présence de Lamblias.

Il existe également dans ce liquide des Candida albicans.

Une 2ème biopsie jéjunale confirme l'atrophie villositaire et un régime sans gluten est entrepris à la fin du mois de novembre 1970.

+ Fin décembre, l'état général ne s'améliorant pas, les selles étant toujours diarrhéiques, une troisième hospitalisation est décidée afin de surveiller soigneusement le régime sans gluten, dont la stricte observation à domicile est douteuse.

La stéatorrhée est toujours importante (37 g/24 h), la protidémie effondrée (32,5 g/l) et la calcémie très basse (60 mg/l).

Par contre il existe une amélioration histologique de la muqueuse jéjunale : la hauteur moyenne des villosités (300 µ) est à la limite supérieure de celle qui définit l'atrophie villositaire partielle.

Une lymphographie est pratiquée : elle est normale.

Des tentatives de traitement par CYCLINES puis par FLAGYL (mais à doses vraisemblablement trop faibles, 4 comprimés par jour, et pendant un temps trop bref, 8 jours) ont été sans effet.

On se contente donc d'un régime sans gluten strict associé à de l'INTETRIX (6 gelules/j). Après un mois et demi de ce régime en milieu hospitalier, les œdèmes ont disparu, bien que la protidémie reste basse, entre 40 et 50 g, la stéatorrhée a diminué (16 g/24 h), mais le poids reste stationnaire, les selles mal moulées quoique moins nombreuses, et l'atrophie villositaire partielle persiste. On ne retrouve plus ni Lamblias, ni Candida dans le liquide jéjunal, même avant FLAGYL.

+ Le malade continue son régime à domicile. Ses selles redeviennent normales, le poids augmente de plus de 3 kg en moins de 3 mois. L'hypocalcémie et l'anémie disparaissent.

+ Mais bientôt (peut-être à l'occasion d'écarts de régime ?) la diarrhée reprend, par intermittence et une quatrième hospitalisation devient nécessaire en novembre 1971, en raison de l'apparition d'une tétanie importante.

Le bilan radiologique et biologique est toujours analogue à celui des précédentes hospitalisations.

Par contre la biopsie jéjunale montre la présence de villosités "géantes" ; certaines ayant plus 1 000 µ de hauteur.

Le régime sans gluten strict, associé à l'ENTERCINE, améliore à nouveau l'état de ce malade qui est actuellement assez satisfaisant.

EN RESUME :

Syndrome clinique et biologique de malabsorption majeure avec atrophie villositaire partielle, améliorée, mais de façon incomplète, par le régime sans gluten lorsqu'il est strictement suivi. On a même constaté un gigantisme des villosités après 1 an de ce régime.

Aucune étiologie précise n'a été trouvée.

Deux hypothèses peuvent être envisagées :

- Maladie cœliaque de l'adulte, étant donné l'effet du régime sans gluten, mais il manque le critère essentiel de la maladie : l'atrophie villositaire totale.
- Lambliase de l'intestin grêle. Des Lamblias on en effet été retrouvés dans le liquide jéjunal, mais n'étaient plus présents quelques mois plus tard alors que l'état du malade ne s'était pas amélioré. De plus le FLAGYL, très actif contre les Lamblias a été sans effet (il est vrai que sa prescription n'a peut-être pas été assez forte ni assez longue). Il n'existe aucune anomalie des immunoglobulines.

Chapitre III

ETUDE DE LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE DANS CES 15 CAS

I — METHODES

Immédiatement après le prélèvement, le fragment de muqueuse est découpé en 3 morceaux, s'il est de taille suffisante. Le premier servira à l'examen à la loupe binoculaire, et pour l'histologie classique, le deuxième pour l'étude histochimique et immunohistochimique, le troisième pour la microscopie électronique. Si plusieurs prélèvements sont réalisés, il pourra être décidé d'attribuer à l'une des techniques la totalité d'un fragment.

Les diverses manipulations sont effectuées dans la minute qui suit la biopsie.

A - EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE

+ Le fragment est soigneusement étalé puis il est placé dans un des fixateurs suivant :

· formol ordinaire ou neutre à 10 % (garde les vaisseaux de l'axe villositaire visibles pendant plusieurs minutes) ;

· formol à 10 % salé isotonique (évite les artéfacts liés à la tonicité du fixateur, gonflement ou rétraction des villosités, mais fait très rapidement disparaître les vaisseaux et conserve peut-être moins bien les tissus pour l'étude histologique) ;

· liquide de BOUIN (a l'inconvénient de colorer uniformément la préparation en jaune, mais donne une bonne conservation des structures pour l'histologie).

+ La préparation est immédiatement examinée à des grossissements 10, 16 et 40, grâce à une loupe binoculaire Leitz. Elle est placée sur un fond noir et reste immergée dans le fixateur, ce qui évitera des artéfacts lors de l'étude histologique ;les manipulations sont réduites au maximum et sont très soigneuses. De plus l'emploi d'un éclairage en lumière froide transmise par fibres de verre permet d'éviter une température excessive qui pourrait être nuisible à la bonne conservation des structures.

+ La préparation peut être photographiée aux différents grossissements.

B - HISTOLOGIE CLASSIQUE

+ Les fragments qui ont servi à l'examen à la loupe binoculaire ou des fragments réservés à l'histologie sont ensuite inclus dans la paraffine et subissent les techniques histologiques courantes. La coloration de routine employée est celle à l'hémalun-éosine-safranine.

+ Une étude histologique et surtout cytologique beaucoup plus fine peut être réalisée sur des coupes "semi-fines" de 1 à 2 µ d'épaisseur obtenues sur les fragments qui ont subi la fixation et l'inclusion destinées à la microscopie électronique. Ces coupes sont colorées au bleu de toluidine.

Nous avons pratiqué dans tous nos cas, des mensurations, avec un micromètre oculaire, de la hauteur des villosités quand elles étaient présentes, de la hauteur de la couche des glandes et de celle des cellules de l'épithélium de surface. Ces mensurations ont été effectuées dans des zones où la coupe était certainement bien orientée.

Nous avons également noté la densité de la population cellulaire du chorion ("infiltrat du chorion") et des cellules "migratrices" non épithéliales situées entre les cellules absorbantes. Nous lui avons attribué de 1 à 4 croix selon que nous l'avons estimée normale, modérément, fortement ou très fortement augmentée.

C - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

+ Le fragment destiné à la microscopie électronique, en forme de fine lanière de 0,5 à 1 mm de largeur et de longueur égale à celle du fragment initial est orienté et immédiatement placé dans la glutaraldéhyde, puis il est post-fixé par le tétroxyde d'osmium, déshydraté et inclu en Epon-Araldite en ayant soin de placer son grand axe parallèlement à celui du bloc. Cette précaution permet d'effectuer des coupes bien orientées, perpendiculaires à la surface de la muqueuse. (Nous avons eu de grandes difficultés pour nos premiers cas à obtenir de telles coupes car, pensant améliorer la fixation, nous coupions le prélèvement en très nombreux et très petits fragments, ce qui ne nous permettait pas de les orienter correctement. Nous nous sommes aperçus par la suite que la fixation était aussi bonne en laissant intact le fragment en forme de lamelle).

+ Des coupes "semi fines" de 1 à 2 µ d'épaisseur ont été systématiquement pratiquées sur tous les blocs étudiés.

Elles permettent en effet, nous l'avons vu, une étude histologique et cytologique en microscopie optique, mais sont également indispensables pour repérer la zone qui sera étudiée au microscope électronique. (Le bloc est ensuite retaillé pour ne conserver que cette zone). Il est en effet absolument capital de situer avec précision les cellules que l'on observera, étant données les grandes variations morphologiques existant entre des cellules situées à des niveaux différents dans l'épithélium (TRIER 320).

+ Les coupes "semi-fines" puis les coupes "ultra-fines" ont été réalisées sur les ultramicrotomes LKB et Reichert.

+ Le contraste des coupes ultra-fines est obtenu par l'acétate d'uranyle et le citrate de plomb.

+ Ces coupes ont été examinées au microscope électronique HITACHI HS 7H et SIEMENS ELMISKOP 101.

+ Des photographies ont été réalisées à des grandissements de 2400 à 260 000. L'agrandissement photographique de presque tous nos clichés est de 2,5.

D - HISTOCHIMIE

Le fragment destiné à l'histochimie est immédiatement congelé à - 190° par immersion dans l'azote liquide pendant 4 à 8 secondes. Il est conservé dans un congélateur à - 30° jusqu'au moment où il est coupé au cryotome HARRIS à une température de - 20°. Les coupes ont 12 µ d'épaisseur.

+ Pour l'étude histoenzymologique ces coupes sont mises en incubation dans des milieux contenant chacun un substrat spécifique de l'enzyme étudiée.

La spécificité des réactions est contrôlée par l'incubation d'une coupe dans le milieu dépourvu de substrat ou contenant un inhibiteur.

Les substrats employés sont commercialisés par des firmes spécialisées (SIGMA, BOEHRINGER).

Les techniques de réactions qui ont été utilisées sont celles qui sont préconisées par le laboratoire d'Histoenzymologie de la Faculté de Médecine de Paris (WEGMAN 328).

Nous avons étudié ici 10 enzymes, dont nous avons noté pour chaque cas l'activité au niveau des cellules absorbantes, des cellules des glandes et des cellules du chorion. Nous avons adopté la classification suivante :

0 : activité nulle
+ : activité faible
++ : activité moyenne
+++ : activité forte
++++ : activité très forte.

+ Des colorations au Noir Soudan, à l'acide periodique - Schiff et au vert de méthyle-pyronine sont systématiquement pratiquées.

E - IMMUNOHISTOCHIMIE

Le même prélèvement que pour l'histochimie sert à l'immunofluorescence. Les coupes pratiquées sur le même microtome sont plus fines (4 µ d'épaisseur). Elles sont ensuite mises à incuber avec les divers immunsérums anti IgA, anti IgG, anti IgM et éventuellement anti-chaînes légères.

Elles sont observées au microscope à lumière ultraviolette et photographiées.

II — RESULTATS

A - LES CAS DE MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

1 - AVANT REGIME SANS GLUTEN

Tous les malades, sauf le cas 7, ont subi une biopsie avant l'instauration d'un régime sans gluten strict.

a) EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE

- Dans tous les cas la muqueuse est plate, complètement dépourvue de villosités.

- Sa surface est parcourue de sillons plus ou moins larges et habituellement peu profonds, délimitant des plages arrondies ou polyédriques. Elle prend donc un aspect en mosaïque typique (fig. 1 C) dans de nombreux cas. Dans d'autres cas les sillons sont présents mais peu marqués, ne dessinant pas un réseau continu, ou même absents.

- Les orifices des glandes de Lieberkühn sont toujours visibles. Ils sont parfois évidents, sous forme de dépressions circulaires, de "puits", plus sombres que le reste de la surface (fig. 1 C).

On peut parfois distinguer que 2 ou 3 glandes, après s'être réunies dans une sorte de "vestibule", s'ouvrent à la surface par un orifice commun.

Dans d'autres cas les orifices sont moins évidents, parfois un peu plus petits.

Enfin ils sont parfois entourés et soulignés par une sorte de bourrelet très légèrement saillant.

Ces orifice sont dispersés sur la totalité de la surface de la muqueuse. Ils peuvent s'ouvrir aussi bien sur les berges qu'au fond des sillons (fig. 1 C).

- Le réseau vasculaire sous épithélial est toujours irrégulier, désorganisé du fait de la perte de l'architecture villositaire (fig. 1 C). Il est souvent anarchique, et présente par place de très petites dilatations (micro-anévrysmes). Sa densité est très variable : tantôt il n'est pratiquement pas visible, tantôt il est très riche, formant un réseau à mailles serrées mais irrégulières. L'épithélium qui constitue la bouche des glandes apparaît alors sous la forme d'un petit anneau clair dépourvu de vaisseaux. Nous ne pensons pas qu'il soit possible de retenir la richesse vasculaire comme critère dans l'appréciation de la gravité des lésions. En effet sur un même prélèvement (obs. 8) peuvent coexister des zones apparemment "avasculaires" et des zones très vascularisées.

b) HISTOLOGIE CLASSIQUE

Elle a, dans tous les cas, confirmé les observations à la loupe binoculaire. L'aspect des coupes est assez monomorphe, les lésions

Fig. 1 - Examen à la loupe binoculaire (grossissement 40 pour toutes les photographies).

A - Villosités normales, en "doigts de gant".

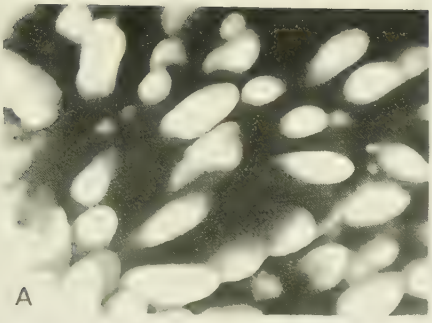
B - Villosités normales, en "feuilles larges" (réseau vasculaire avec arcade sous épithéliale bien visible) .

C - Muqueuse plate (obs. 1 : maladie coeliaque de l'adulte avant régime sans gluten).
A la surface de la muqueuse : orifices des glandes et sillons (aspect en mosaïque).

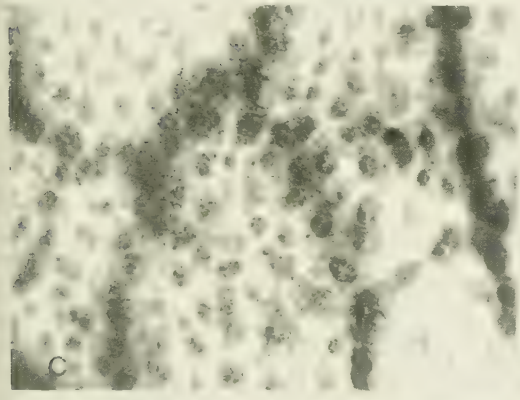
D - Muqueuse cérébriforme (obs. 1 après 5 mois et demi de régime sans gluten). La surface de la muqueuse est parcourue de bourrelets épais, mais il n'existe pas de véritables villosités.

E - Muqueuse cérébriforme (obs. 10 : Hypogammaglobulinémie congénitale).

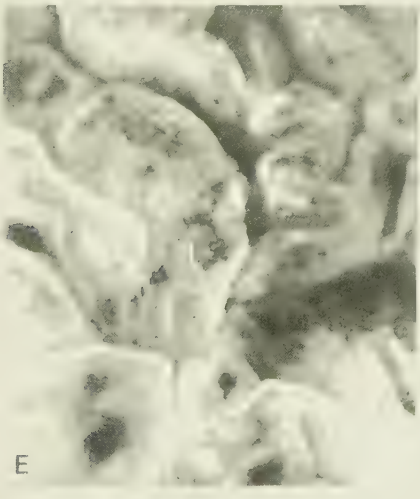
F - Villosités géantes (obs. 15 : après régime sans gluten) (comparer à la fig. A : même grossissement).


A

B


C

D


E

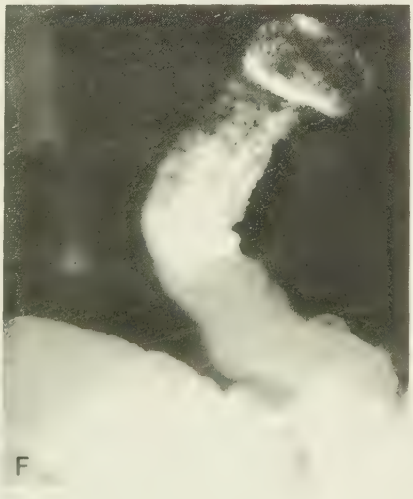

F

Tableau V - ATROPHIES VILLOSITAIRES : HISTOLOGIE ET EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE

(Pour les Obs. 9 et 15 voir Tableaux spéciaux IX et XI)

Observations	Hauteur des villosités	Hauteur de la couche des glandes	Infiltrat du chorion	Hauteur des entérocytes	Infiltrat épithélial	Aspect de la muqueuse à la loupe binoculaire
	MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE					
Obs. 1	0	520	+++	26	+++	Plate
Obs. 2	0	620	++++	26	++	Plate
Obs. 3	0	450	++++	18	+++	Plate
Obs. 4	0	465	++++	20	+++	Plate
Obs. 5	0	520	++++	20	+++	Plate
Obs. 6	0	510	++++	20	++	Plate
Obs. 8	0	520	++++	13	+++	Plate
Muqueuse normale	400 à 525	100 à 200	+	30 à 45	+	Villosités en doigts de gant ou en feuilles
	AFFECTIONS AUTRES QUE LA MALADIE CŒLIAQUE					
Obs. 10	210	210	+++	36	++	Cérébriforme
Obs. 11	0 à 100	425	++++	30	++	Plate
Obs. 12	160 à 230	180	+++	26	++	Cérébriforme
Obs. 13	190	210	+++	36	+	Cérébriforme
Obs. 14	200	200	++	25	++	Cérébriforme

Fig. 2 - Histologie classique (fixation au formol, inclusion à la paraffine, coloration à l'hémalun - éosine - safranine).

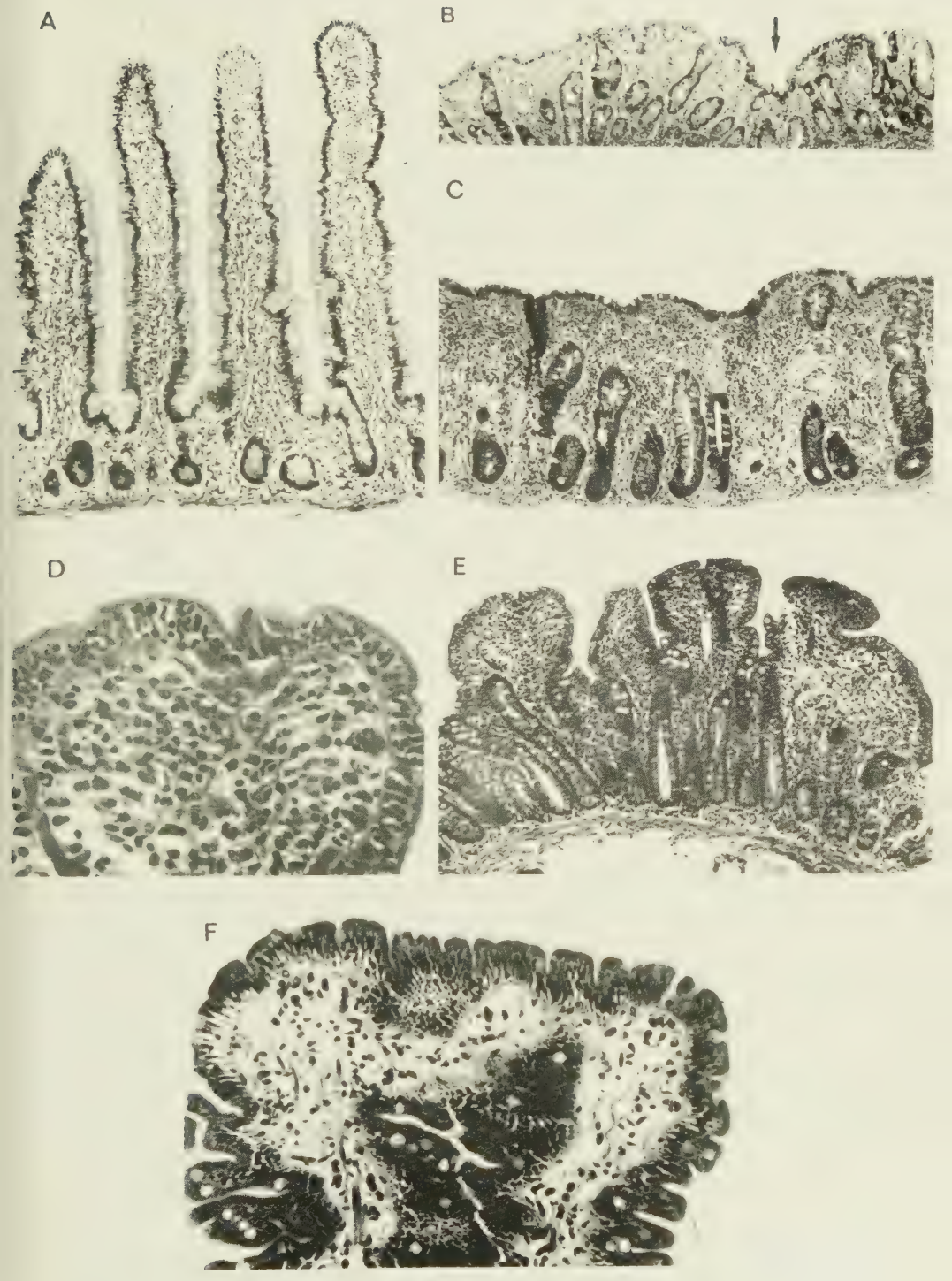
A - Muqueuse normale - Les villosités sont longues et fines. La couche des glandes a une faible hauteur (x 100).

B - Atrophie villositaire subtotale (maladie coeliaque de l'adulte) (obs. 3). Disparition des villosités . La dépression, marquée d'une flèche, correspond à un sillon (x 40).

C - Atrophie villositaire subtotale (maladie coeliaque de l'adulte) (obs. 2). Absence de villosité, allongement des glandes (Comparer avec A - même grossissement), altération de l'épithélium qui devient cubique, augmentation importante des cellules lymphoplasmocytaires du chorion.

D et E - Même cas que C, mais après 3 mois et demi de régime sans gluten. D (x 400) : la morphologie des entérocytes s'est améliorée. E (x 100) : Réapparition de "villosités" qui restent cependant trapues (atrophie villositaire partielle). Les glandes sont encore allongées et le chorion très riche en cellules .

F - Muqueuse normale : villosités en feuilles s'accolant par leur sommet (x 400).


A
B
C
D
E
F

histologiques se retrouvant presque identiques, à quelques détails près, chez tous les malades.

Ces lésions sont celles d'une atrophie villositaire subtotale .

+ Disparition des villosités : la surface de la muqueuse est plate, ou présente simplement, par place, des dépressions peu profondes, correspondant aux sillons observés à la loupe binoculaire (fig. 2 B). Parfois, une sorte de "plateau", en général de 300 à 2000 µ de largeur, est ainsi constitué, entre 2 dépressions (fig. 1 B) (il correspond aux plages polyédriques délimitées par les sillons). Lorsqu'elles existent, ces "surélévations" ne dépassent pas une hauteur de quelques dizaines de microns.

+ Augmentation de la hauteur de la couche des glandes (fig. 2 C) (cf tableau V): Les valeurs mesurées s'étalent entre 450 et 620 µ (valeur normale moyenne : 100 à 200 µ).

L'aspect et le nombre des différentes cellules qui composent les glandes (cellules indifférenciées, cellules caliciformes, cellules chromoargentaffines - fig. 4 F -, cellules de Paneth) ne nous ont pas paru modifiés en microscopie optique.

+ Altérations importantes de l'épithélium de surface (fig. 2 C et B) :

· Diminution constante de la hauteur des cellules absorbantes, qui prennent un aspect cubique, et même parfois aplati. Les hauteurs que nous avons mesurées étaient comprises entre 13 et 26 µ (valeur normale moyenne : 30 à 45µ) (cf tableau V).

· Modifications considérables du plateau strié, qui devient très étroit et très irrégulier ; parfois il n'est même plus visible. Ces modifications apparaissent brusquement, presque d'une cellule à l'autre, au niveau de l'orifice glandulaire, où le contraste est frappant avec les cellules appartenant aux glandes qui ont, à ce niveau, un plateau strié assez bien développé.

. La matrice cytoplasmique est souvent colorée de façon variable selon les cellules, donnant un aspect hétérogène à l'épithélium de surface.

· Il existe dans 3 cas (obs. 1, 3, 6) des vacuoles intracytoplasmiques de taille très variable (fig. 4 B). Les cellules présentant ces vacuoles se trouvent dans certaines zones localisées, que rien ne distingue par ailleurs du reste de l'épithélium.

· Les noyaux sont irrégulièrement colorés, encochés et perdent leur forme allongée et leur position basale. Ils sont situés à des hauteurs variables, ce qui donne un aspect pluristratifié à l'épithélium.

· Cette apparence de pluristratification est augmentée par la présence de cellules "migratrices" en nombre très supérieur à la normale (cf tableau V). Cette "infiltration" épithéliale n'est pas limitée à l'épithélium de surface, mais s'étend à l'épithélium glandulaire (fig. 4 D). Elle comprend surtout des lymphocytes, mais également des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes.

. Il est vraisemblable que la migration de ces cellules est responsable des solutions de continuité observées au niveau de la membrane basale, permettant le passage vers le chorion de prolongements cytoplasmiques de cellules épithéliales (fig. 4 B).

Fig. 3 - Histologie classique (fixation au formol, inclusion à la paraffine, coloration à l'hémalun - éosine - safranine). Atrophies villositaires dans des affections autres que la maladie coeliaque de l'adulte.

A - Lymphome méditerranéen (obs. 9). Atrophie subtotale. Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion très importante. Raréfaction des glandes. Altérations et infiltrat de l'épithélium de surface (x 125).

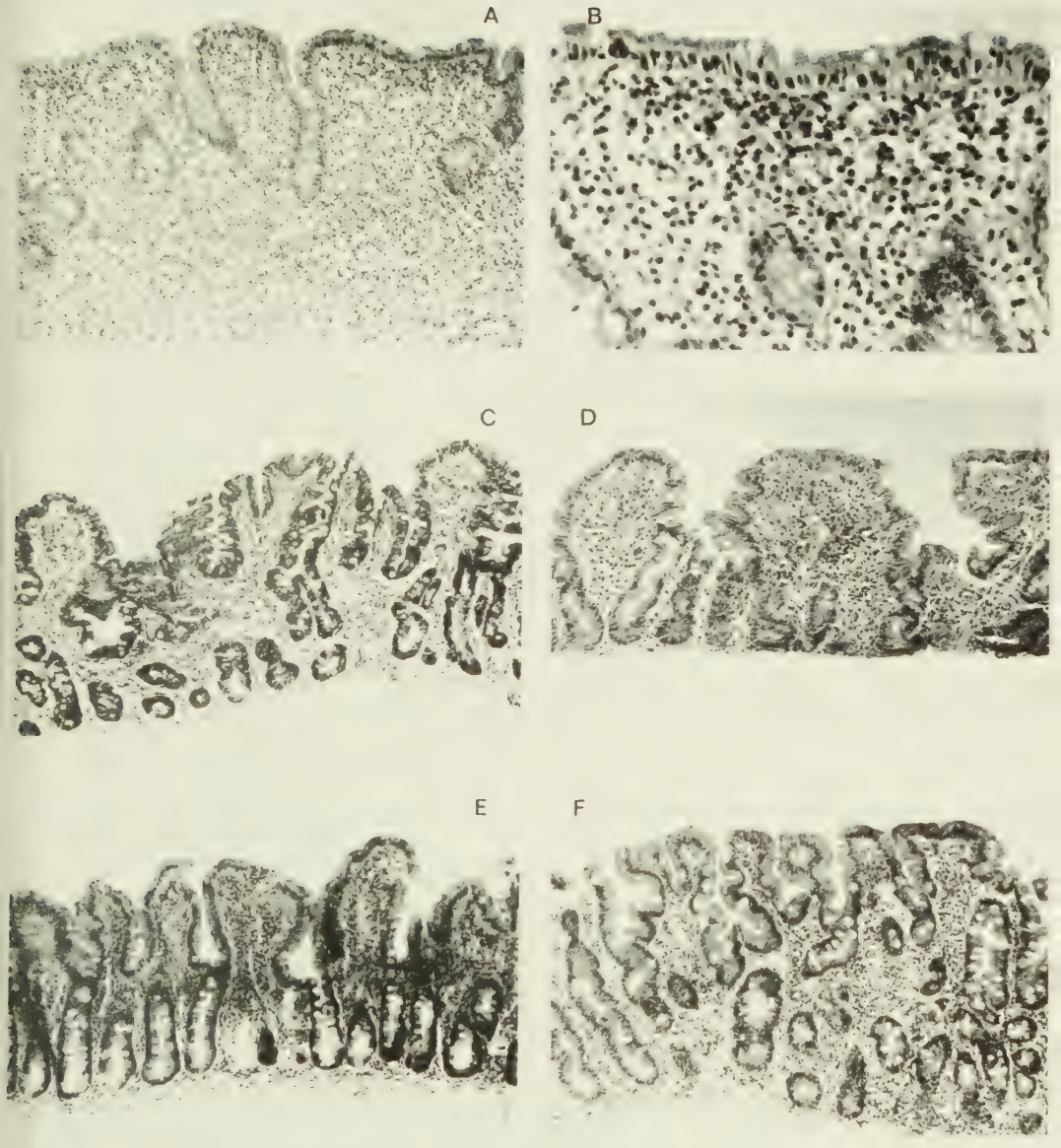
B - Même prélèvement que A (x 300).

C - Hypogammaglobulinémie congénitale (obs. 10). Atrophie partielle. Le chorion est pratiquement dépourvu de plasmocytes (x 125).

D - Entérite actinique tardive probable (obs. 14). Atrophie partielle (villosités courtes et très larges) (x 125).

E - Maladie de DUHRING-BROCQ (obs. 12). Atrophie villositaire partielle (x 125).

F - Atrophie villositaire cryptogénétique (obs. 15). Atrophie partielle. Raccourcissement marqué des villosités. Allongement des glandes. Infiltrat très important du chorion. Altérations modérées de l'épithélium de surface (x 125).


A
B
C
D
E
F

+ Augmentation très importante de la population cellulaire du chorion (cf tableau V) (fig. 2 C, 4 B et 4 E). Ce sont surtout les plasmocytes et à un moindre degré les lymphocytes qui voient leur nombre augmenter. Ils sont parfois disposés de façon un peu irrégulière, groupés en amas en certaines zones (notamment autour de la partie inférieure des glandes) ou dispersés dans le chorion.

Il existe souvent des contacts étroits entre les lymphocytes et les plasmocytes, entre les plasmocytes entre eux et entre les lymphocytes et les macrophages.

+ L'augmentation du nombre de cellules indifférenciées des glandes présentant des mitoses nous a paru particulièrement importante dans 1 cas (obs. 6), mais n'était pas particulièrement frappante habituellement.

c) MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

1) L'épithélium de surface

a/ Les cellules caliciformes que nous avons observées ne présentent pas d'anomalies particulières et nous n'avons pas examiné de cellules chromoargentaffines de l'épithélium de surface.

b/ Par contre les cellules absorbantes présentent des altérations très importantes.

Les différents types de lésions sont plus ou moins marqués selon les sujets. De plus leur distribution est irrégulière et ils peuvent s'observer à des degrés très variables d'une zone de l'épithélium à l'autre et même souvent d'une cellule à sa voisine.

Les entérocytes prennent fréquemment une forme cubique ou aplatie et présentent des irrégularités de leur orientation spatiale. Les membranes cellulaires latérales, le noyau, et les organites habituellement situés selon le grand axe de la cellule (réticulum endoplasmique, mitochondries) prennent alors souvent une orientation oblique ou même presque parallèle à la surface cellulaire.

Les lésions cytologiques essentielles concernent la partie apicale de ces cellules.

L'altération des microvillosités est la constatation la plus frappante. Elle porte sur leur nombre qui est constamment réduit ; parfois les microvillosités sont simplement un peu plus espacées que normalement (obs. 6, fig. 7) mais le plus souvent il s'agit d'une raréfaction considérable (obs. 8, fig. 5). Leur répartition à la surface de la cellule est en outre irrégulière, l'espace entre 2 microvillosités étant variable. De plus la hauteur des microvillosités est aussi constamment diminuée (obs. 3, fig. 6).

Les microvillosités peuvent être réduites à un simple moignon. Parfois quelques unes d'entre elles atteignent une hauteur voisine de la normale. Les variations de diamètre sont plus rares, mais peuvent se rencontrer (en général elles se font dans le sens de la réduction du diamètre). L'orientation des microvillosités est fortement perturbée. Au lieu d'être perpendiculaires à la surface de la cellule, elles prennent souvent une direction oblique, et des coupes longitudinales de microvillosités voisinent avec des coupes transversales ou obliques. Leur forme subit des modifications souvent importantes : Microvillosités très irrégulières particulièrement

Fig. 4 - Microscopie optique. (Coupes semi-fines. Fixation par la glutaraldéhyde, post-fixation par le tétroxyde d'osmium. Inclusion en Epon - Araldite. Coloration au bleu de toluidine).

A - Epithélium villositaire normal. Entérocytes à noyaux allongés, en position basale. Plateau strié bien développé. Présence de 2 cellules caliciformes (x 800).

B - Maladie coeliaque de l'adulte (obs. 3). Cellules épithéliales moins hautes et plus larges (comparer avec A où le grossissement est 2 fois moins important). Noyaux irréguliers, arrondis et situés à des niveaux différents. Plateau strié extrêmement réduit. Vacuoles cytoplasmiques de tailles variables. Prolongement cytoplasmique vers le chorion, à travers la membrane basale (flèche). Lymphocytes (l), plasmocytes (p) et macrophages (m) dans le chorion (x 1 600).

C - Iléite sténosante plurifocale (obs. 11). Atrophie villositaire subtotale avec altérations de l'épithélium modérées, mais infiltrat du chorion et de l'épithélium importants (x 640).

D - Epithélium glandulaire (obs. 8). Deux polynucléaires éosinophiles (petites flèches) et un mastocyte (grosse flèche) intra-épithéliaux (x 1 600).

E - Cellule indifférenciée en mitose (obs. 6). Fibrocyte allongé, sous la membrane basale. Nombreux lymphocytes et plasmocytes dans le chorion (x 1 600).

F - Trois cellules chromoargentaffines (flèches) (x 1 600).

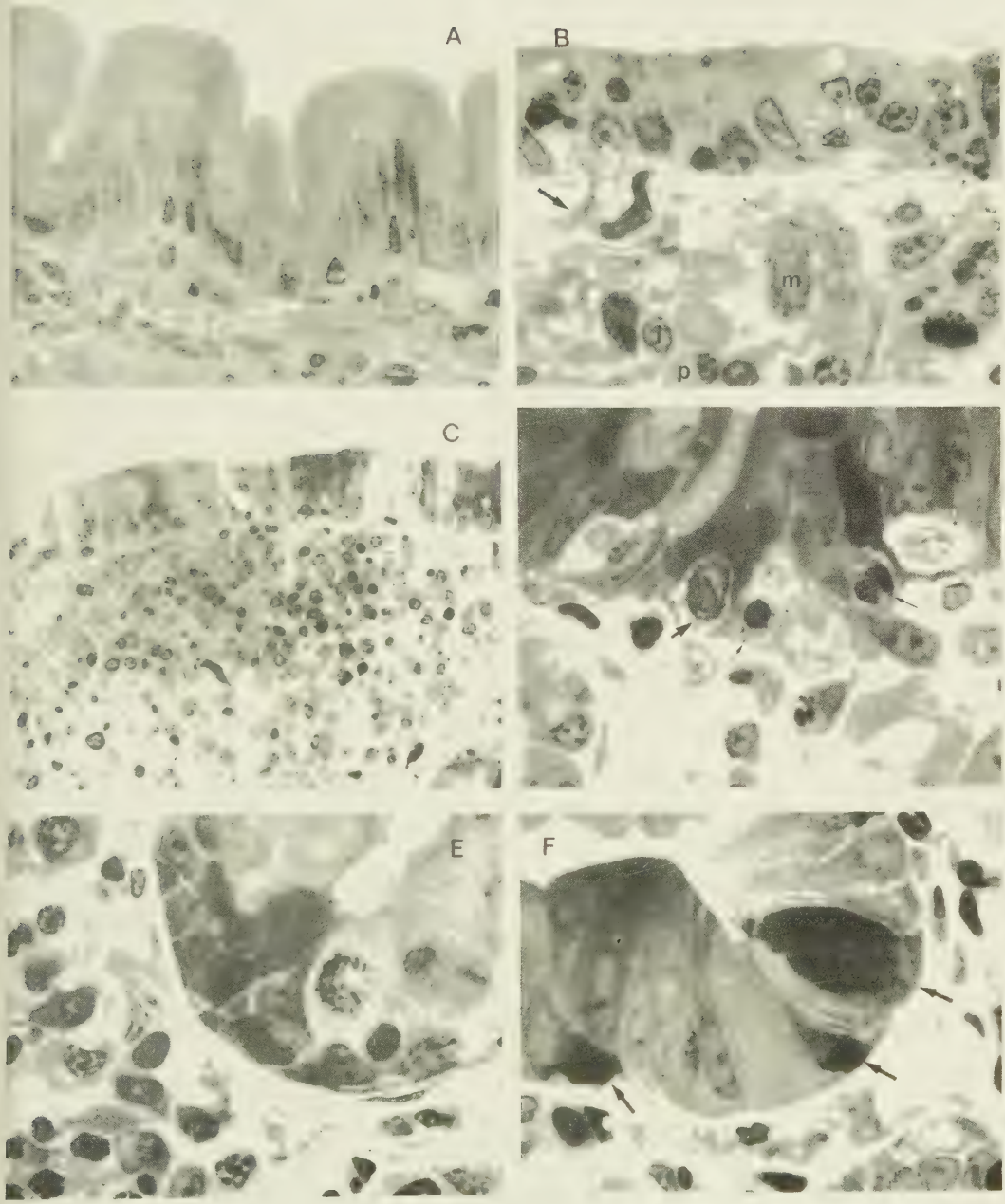

A
B
m
p
C
E
F

Tableau VI - PRINCIPALES MODIFICATIONS ULTRASTRUCTURALES

Les indications données dans ce tableau correspondent aux zones de muqueuse forcément limitées, qui ont été observées en microscopie électronique. Etant donnée l'hétérogénéité des lésions, il est possible que les modifications soient différentes dans d'autres zones. (Par exemple dans l'obs. 1, avant régime sans gluten, nous n'avons pas trouvé de vacuoles cytoplasmiques alors que la microscopie optique en avait montré dans certaines régions de l'épithélium de surface).

MODIFICATIONS ULTRASTRUCTURALES	MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE							AFFECTIONS AUTRES QUE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE		
	Avant régime sans gluten						Après régime sans gluten			
Cellules de l'épithélium de surface	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 6	Obs. 8	Obs. 1	Obs. 1	Obs. 10	Obs. 11	Obs. 15
Altérations des micro-villosités	Sévères	Sévères	Très sévères	Sévères	Très sévères	Sévères	Minimes	Modérées	Modérées	Minimes
Augmentation du nombre des lysosomes	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Altérations du réticulum endoplasmique	Minimes	Minimes	Sévères	Modérées	Sévères	Modérées	Minimes	Minimes	Minimes	Minimes
Altérations des mitochondries	Sévères	Sévères	Sévères	Sévères	Sévères	Sévères	Minimes	Minimes	Modérées	Modérées
Présence de vacuoles cytoplasmiques	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Prolongements cytoplasmiques vers le chorion	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Variation du nombre de certaines cellules cellules du chorion	PLAMOCYTES ↗↗↗ LYMPHOCYTES ↗							Plasmocytes ↓↓↓	Plasmocytes ↑↑ Lymphocytes ↑ Eosinophiles ↑	Plasmocytes ↑↑ Lymphocytes ↑ Microphages ↑

abondantes dans l'obs. 8 (fig. 5), présentant des étranglements et des dilatations (parfois il existe un étranglement au voisinage de l'extrémité semblant sur le point de détacher une portion distale de la microvillosité) (fig. 5), des bifurcations (obs. 4), des bourgeonnements ressemblant à des "vésiculations" (fig. 5).

Les microvillosités peuvent fusionner, souvent par leur base (prenant alors un aspect en "bouquet" comme on peut l'observer dans les cellules glandulaires indifférenciées normales) parfois par une sorte de pont entre leurs faces latérales.

L'ensemble de ces modifications donne à la surface apicale un aspect très irrégulier, contrastant fortement avec l'ordonnance rigoureuse à l'état normal. Le glycocalyx ("fuzzy-coat") est constamment présent, mais il nous a paru dans la majorité des cas assez sensiblement moins fourni que normalement (fig. 5).

Les filaments de l'axe des microvillosités sont habituellement présents quoique parfois moins bien visibles que dans les entérocytes normaux. Leur disposition est évidemment perturbée lorsqu'existent des modifications de forme importante. Ils se terminent souvent très près de la surface, étant données les modifications du feutrage terminal (fig. 5).

- Le feutrage terminal est en effet presque constamment moins bien individualisé que dans les cellules normales (fig. 5, 6 et 7). Son épaisseur est réduite, parfois il disparaît presque complètement, des organites (ribosomes et réticulum endoplasmique en particulier) venant occuper le cytoplasme, par endroits, jusque vers la membrane plasmique apicale, lui donnant un aspect irrégulier. Très fréquemment le feutrage terminal comporte peu de filaments parallèles à la surface.

Son aspect rappelle ainsi celui du feutrage terminal des cellules indifférenciées des glandes.

Ses relations avec le complexe de jonction semblent beaucoup plus laches, du fait de la raréfaction de ses filaments. Le complexe lui-même ne nous a jamais paru présenter d'anomalies, même lorsque les cellules étaient très altérées.

- Les organites intracytoplasmiques présentent des modifications souvent très variables d'une cellule à l'autre.

· Gonflement des mitochondries, phénomène le plus souvent rencontré, s'associant fréquemment à une raréfaction de ces organites.

· Dilatation des cavités du réticulum endoplasmique (fig. 5) lisse et granuleux, parfois considérable dans certaines cellules alors que les cellules voisines présentent un réseau de calibre normal.

· Raréfaction du réticulum endoplasmique granuleux, au profit des ribosomes libres expliquant la plus grande basophilie observée en microscopie optique.

· Augmentation, parfois importante du nombre des lysosomes. De localisation apicale, ils ont une taille variable, mais en général assez grande (fig. 5). Leur contenu est varié : Matériel amorphe ou granuleux de diverse densité, membranes, figures myéliniques et souvent nombreuses petites vésicules (corps multivésiculaires - fig. 5). Un grand nombre d'entre

Fig. 5 – Obs. 8 : Cellule de l'épithélium de surface. Microvillosités très irrégulières, présentant des "bourgeonnements" (flèches). Feutrage terminal mal individualisé. Volumineux lysosome (Ly). Dilatation du réticulum endoplasmique (RE). Appareil de Golgi (G). (x 50 000).

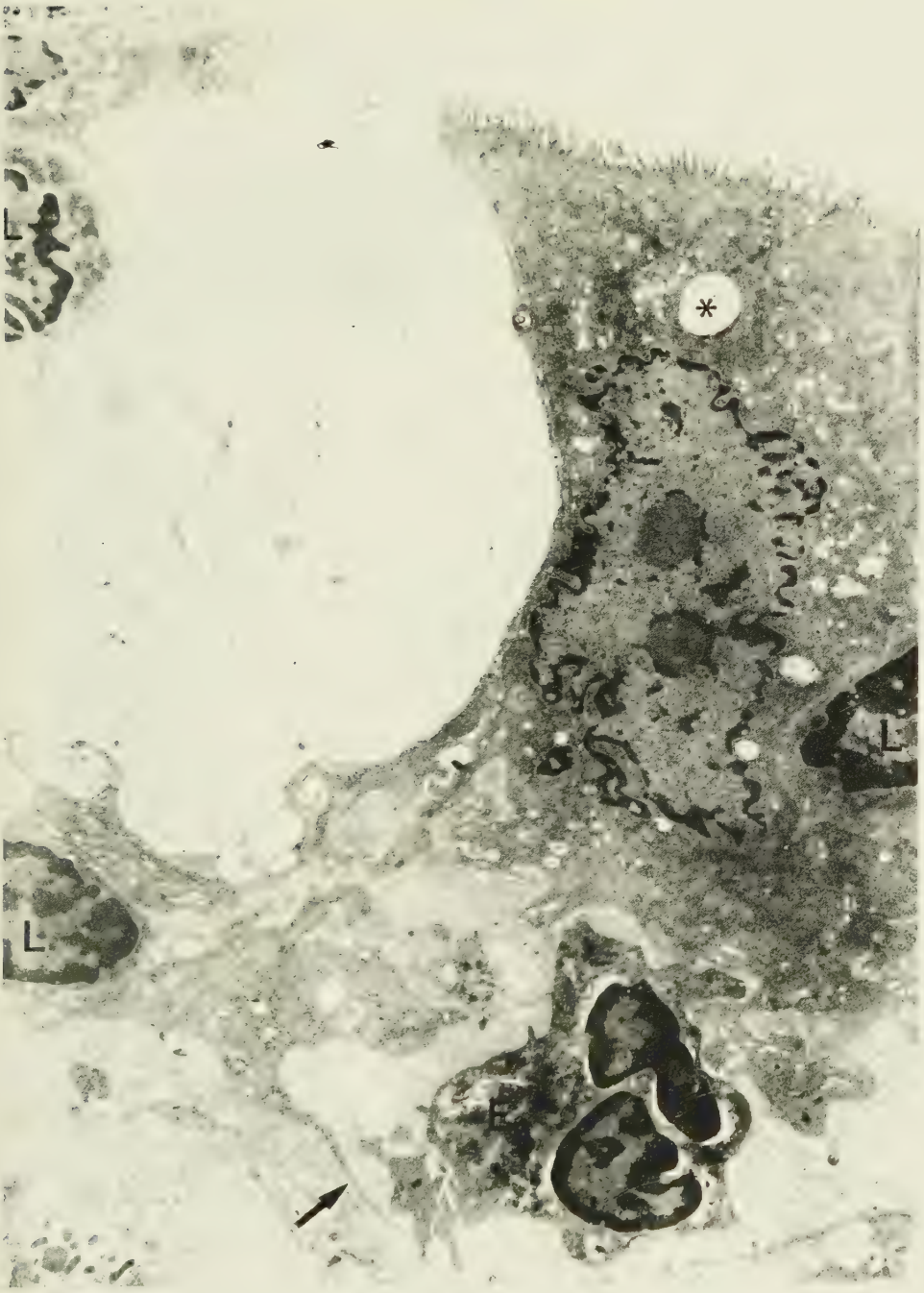


Fig. 6 – Obs. 3 : Epithélium de surface. Présence d'une cellule très altérée, dont la matrice cytoplasmique, très claire, ne contient plus que des débris d'organites. Cellule voisine moins altérée, mais avec microvillosités courtes, noyau irrégulier et vacuoles à contenu vraisemblablement lipidique, dont une est assez grosse (*). Nombreux lymphocytes (L) et éosinophile (E) intraépithéliaux. Ce dernier est juste au-dessus de la membrane basale, marquée d'une flèche (x 10 000).

Fig. 7 – Obs. 6 : Epithélium de surface. Cellule en voie de dégénérescence. Le noyau et les organites raréfiés sont situés dans une matrice cytoplasmique très peu dense. Altérations majeures des microvillosités. Présence de larges vacuoles (*) vraisemblablement lipidiques dans cette cellule mais aussi dans les cellules voisines (x 12 500).

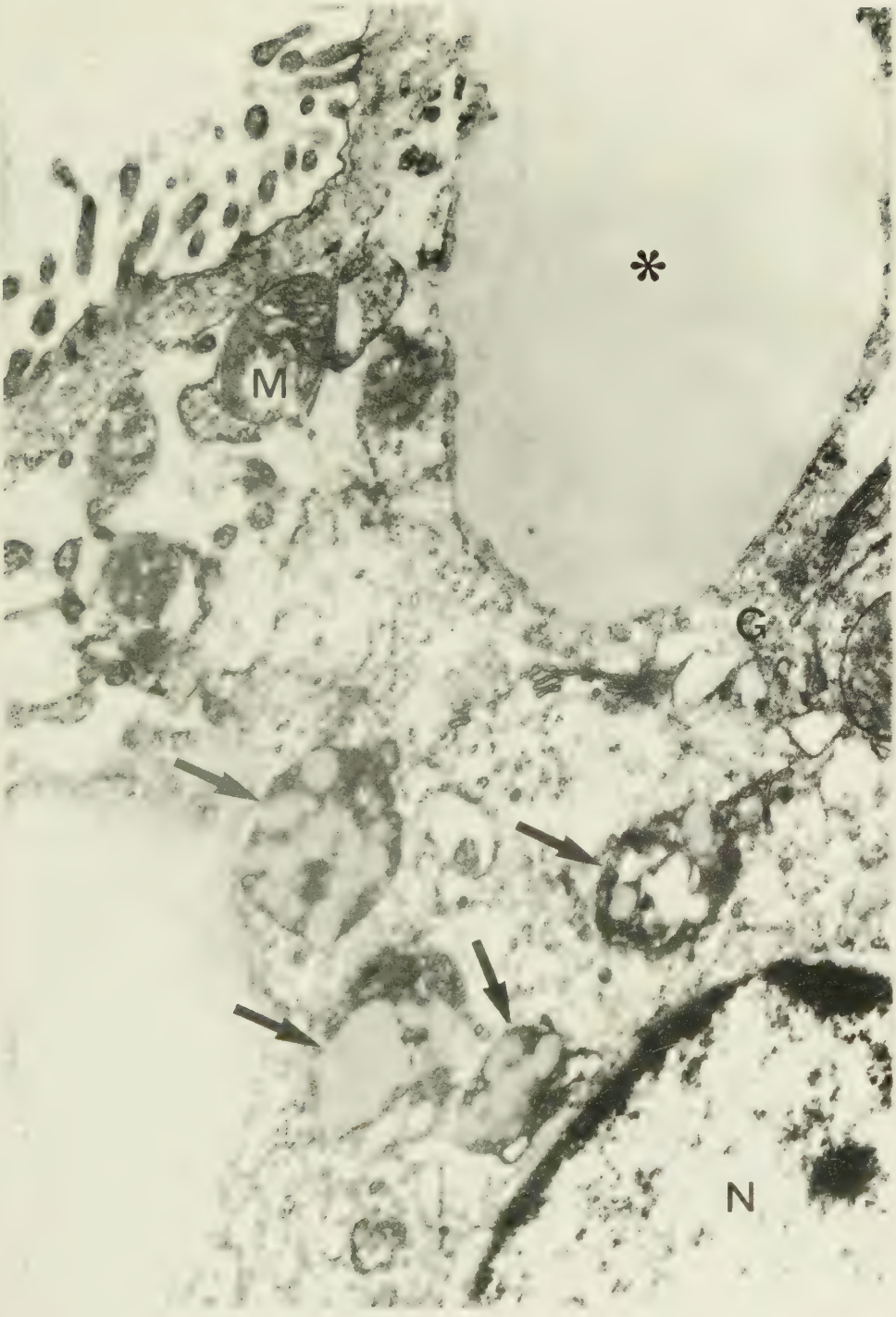


Fig. 8 – Détail de la fig. 7 : Microvillosités très irrégulières. Volumineuse vacuole lipidique (*) ; nombreux corps multivésiculaires (flèches) ; appareil de Golgi (G), mitochondries altérées (M), noyau (N) dont la matrice, la chromatine et les nucléoles sont très altérés (x 32 500).

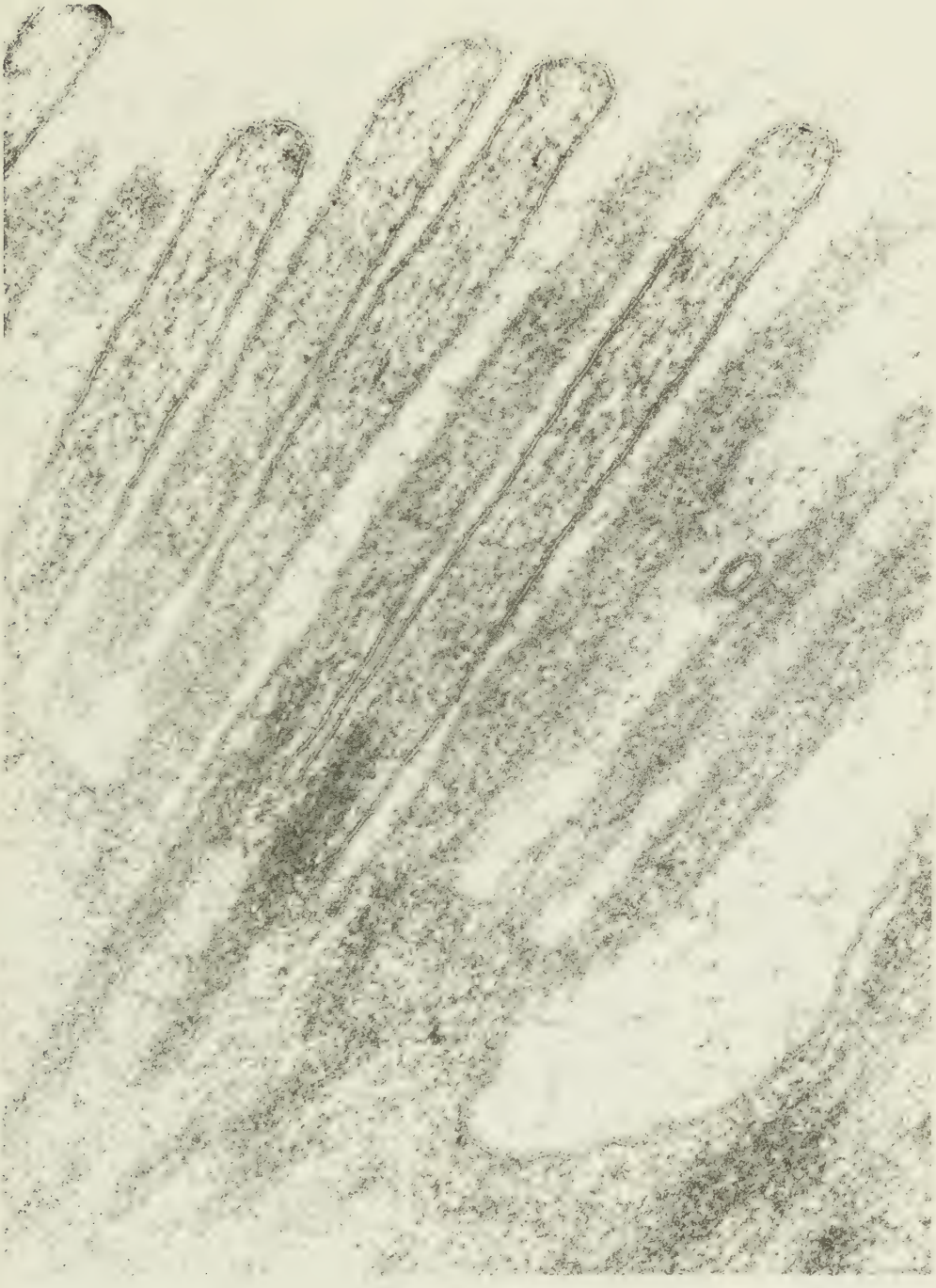


Fig. 9 – Obs. 1 : Cellule située au 1/3 supérieur d'une glande. Microvillosités fines et longues, dont l'axe est formé de fins filaments, s'enfonçant profondément dans le cytoplasme sous-jacent (x 150 000).

Fig. 10 – Obs. 1 : Détail de la fig. 9. La membrane limitant les villosités a une structure trilamellaire : elle est formée de 2 feuillets denses aux électrons (petites flèches) séparés par un feuillet clair. Le "fuzzy-coat" ou glycocalyx (grosse flèche) est attaché au feuillet externe (x 500 000).

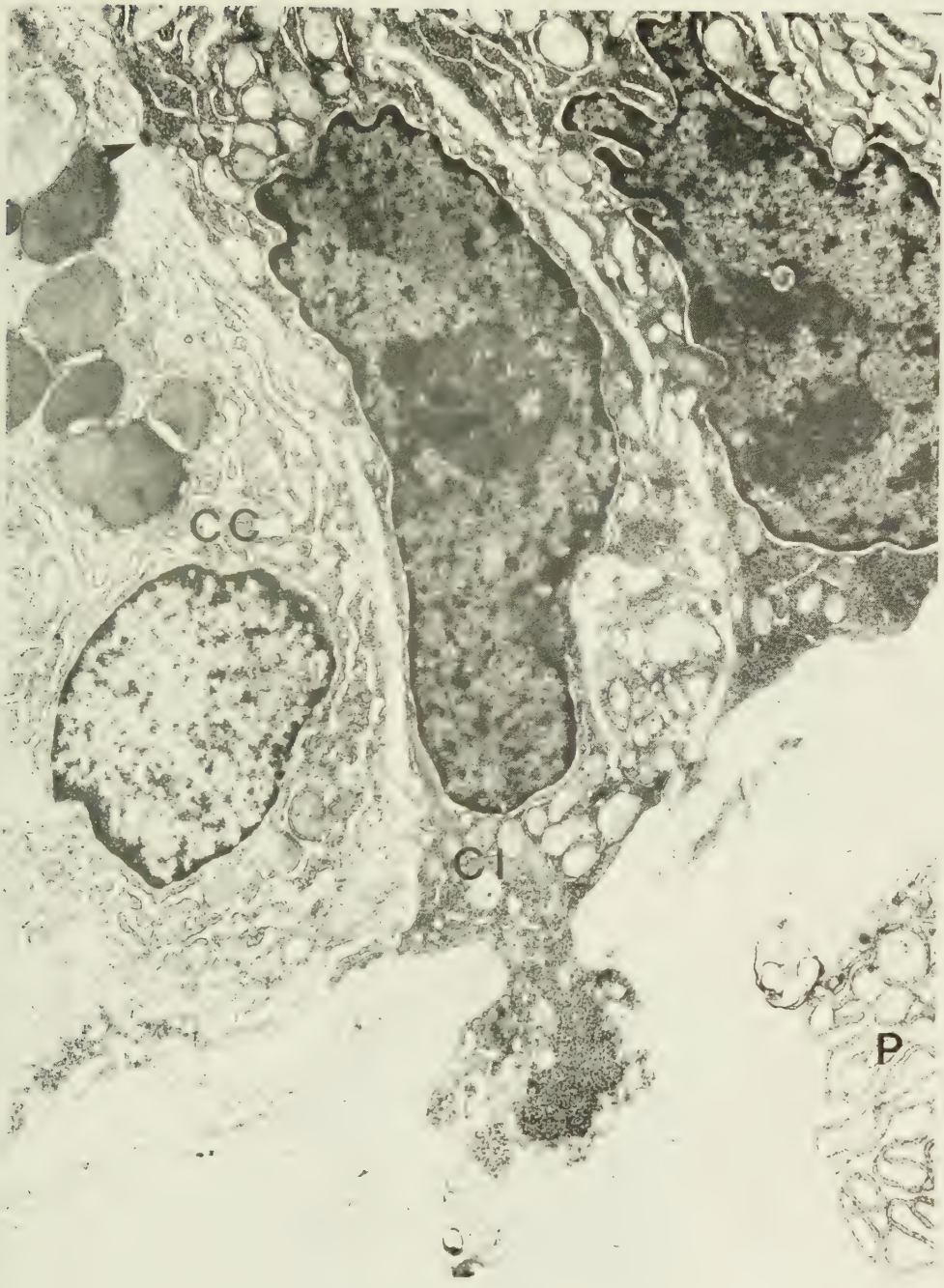


Fig. 11 – Obs. 2 : Epithélium de surface. Pôle basal d'une cellule caliciforme (CC) et de 2 cellules indifférenciées. L'une d'elles (CI) envoie à travers la membrane basale interrompue un prolongement dans le chorion où l'on voit un plasmocyte (P). Desmosome (flèche) entre CC et CI (x 15 000).

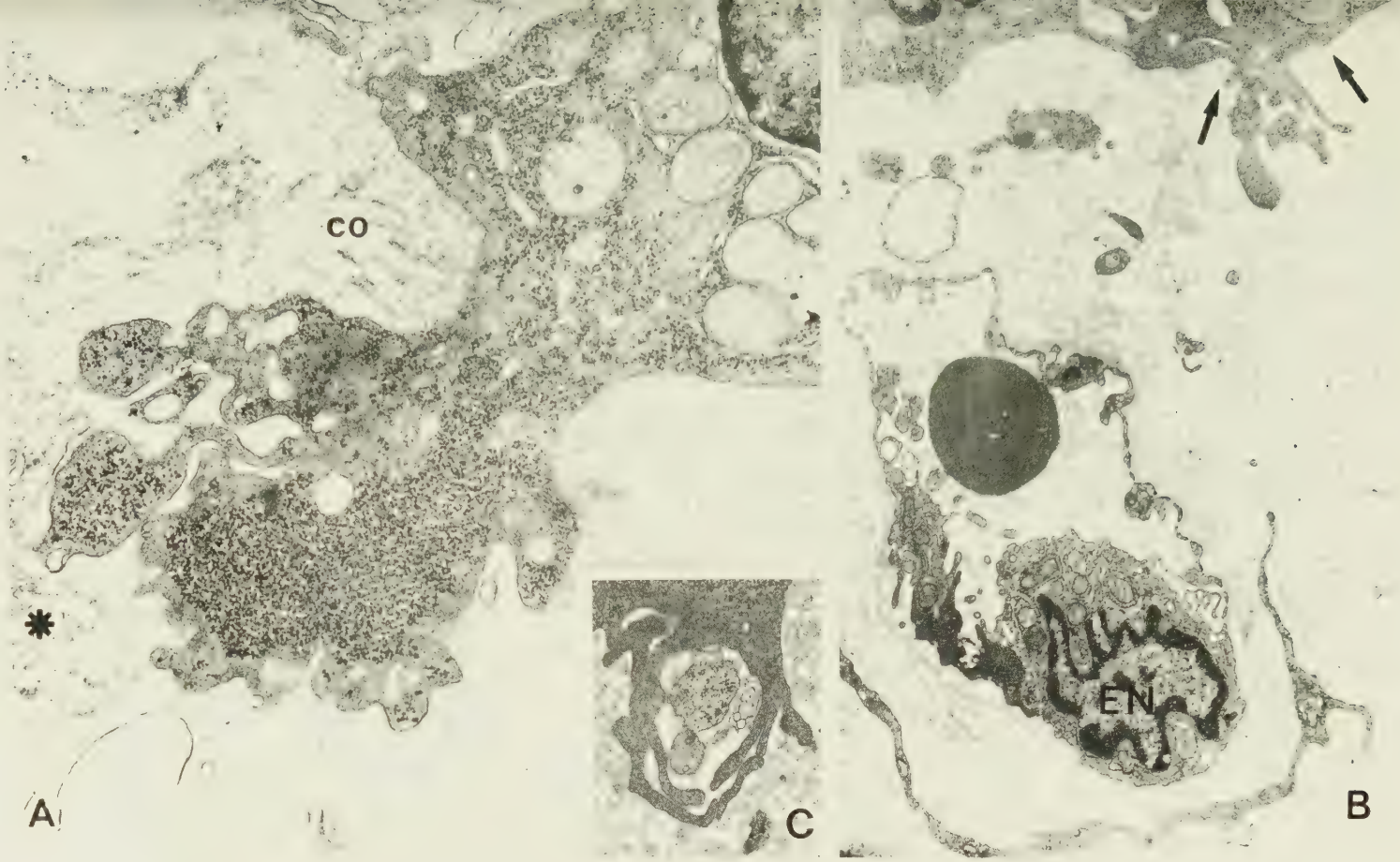


Fig. 12 – Prolongements cytoplasmiques de cellules épithéliales à l'intérieur du chorion à travers la membrane basale.
A : Obs. 2 : Aspect de pseudopode, entrant en contact étroit avec une cellule du chorion (*). CO : fibres collagènes (x 32 000).
B : Obs. 1 : Membrane basale interrompue entre les 2 flèches, capillaire sanguin formé de cellules endothéliales (EN), (x10 000).
C : Obs. 1 : Aspect rappelant un processus de phagocytose (x 12 000).

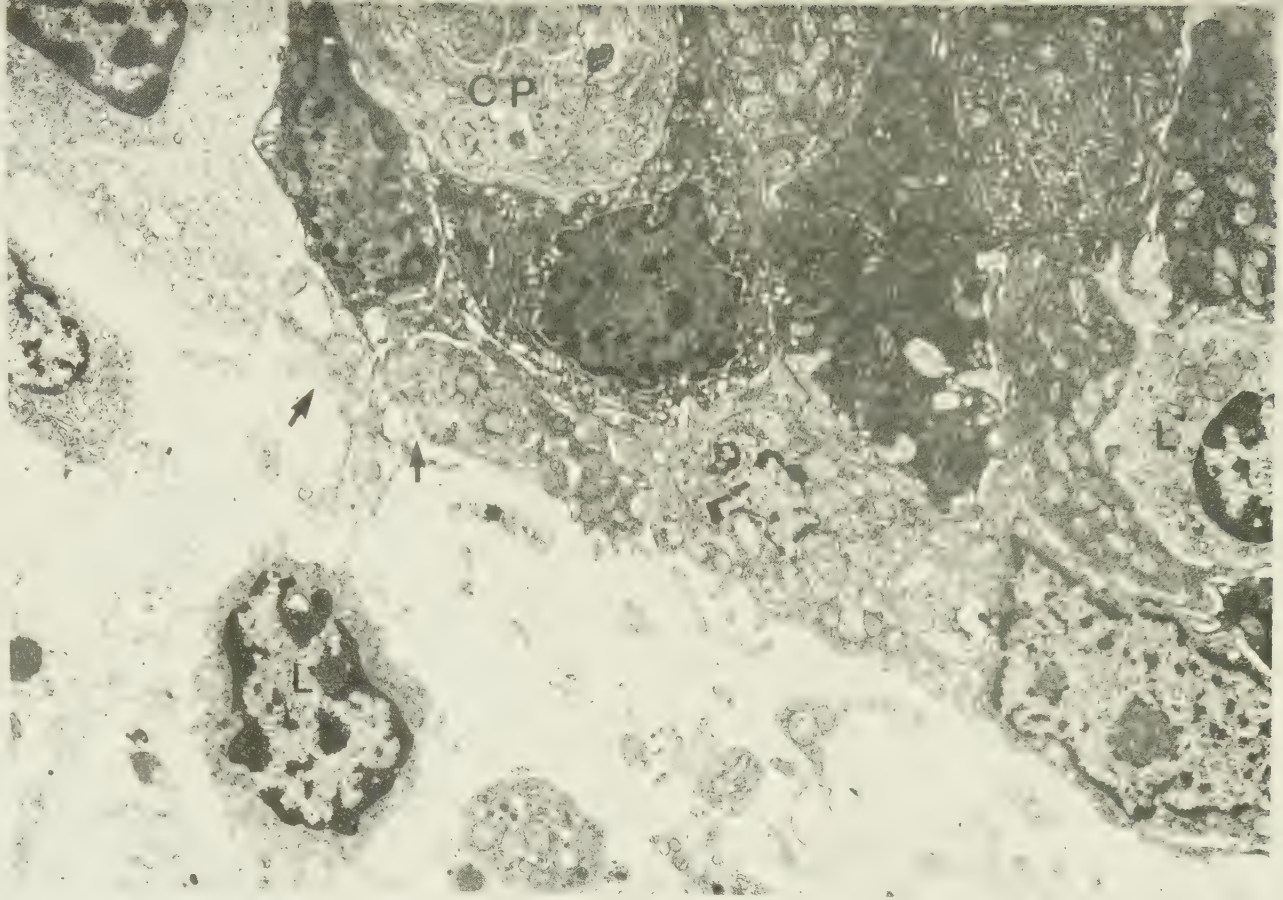


Fig. 13 – Obs. 1 : Epithélium glandulaire. Cellule de Paneth (CP). Lymphocyte (L) en rapport étroit avec un prolongement de cellule épithéliale à travers la membrane basale (interrompue entre les flèches).
Autre lymphocyte, intra-épithélial (L) (x 10 000).

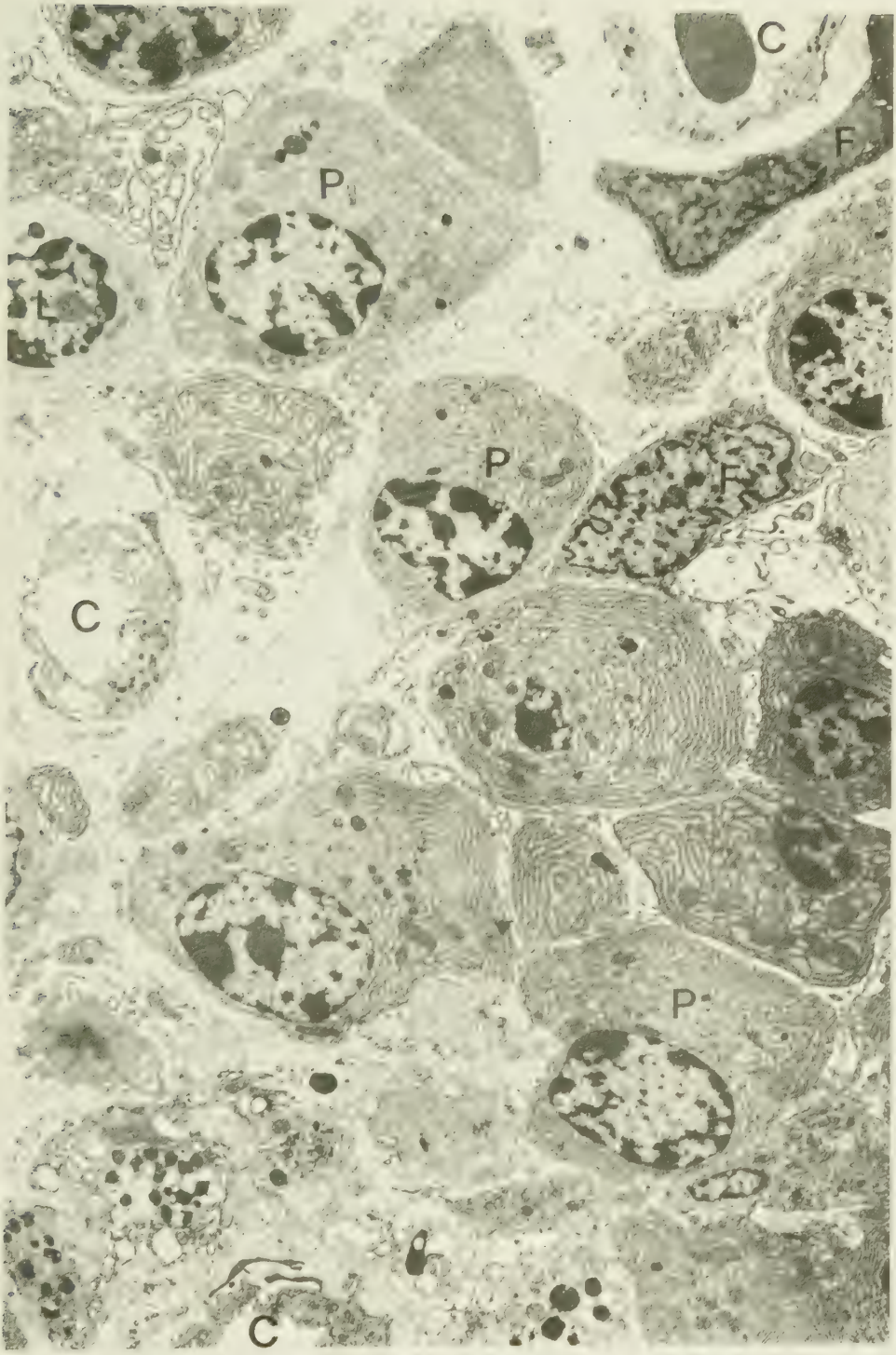


Fig. 14 – Obs. 8 : Chorion interglandulaire. Population cellulaire presque uniquement constituée de plasmocytes (P) (plus de 15 sur cette micrographie). Un lymphocyte (L), vraisemblablement 2 fibroblastes (F) et 3 capillaires sanguins (C) (dont l' un contient un globule rouge) (x 6 000).

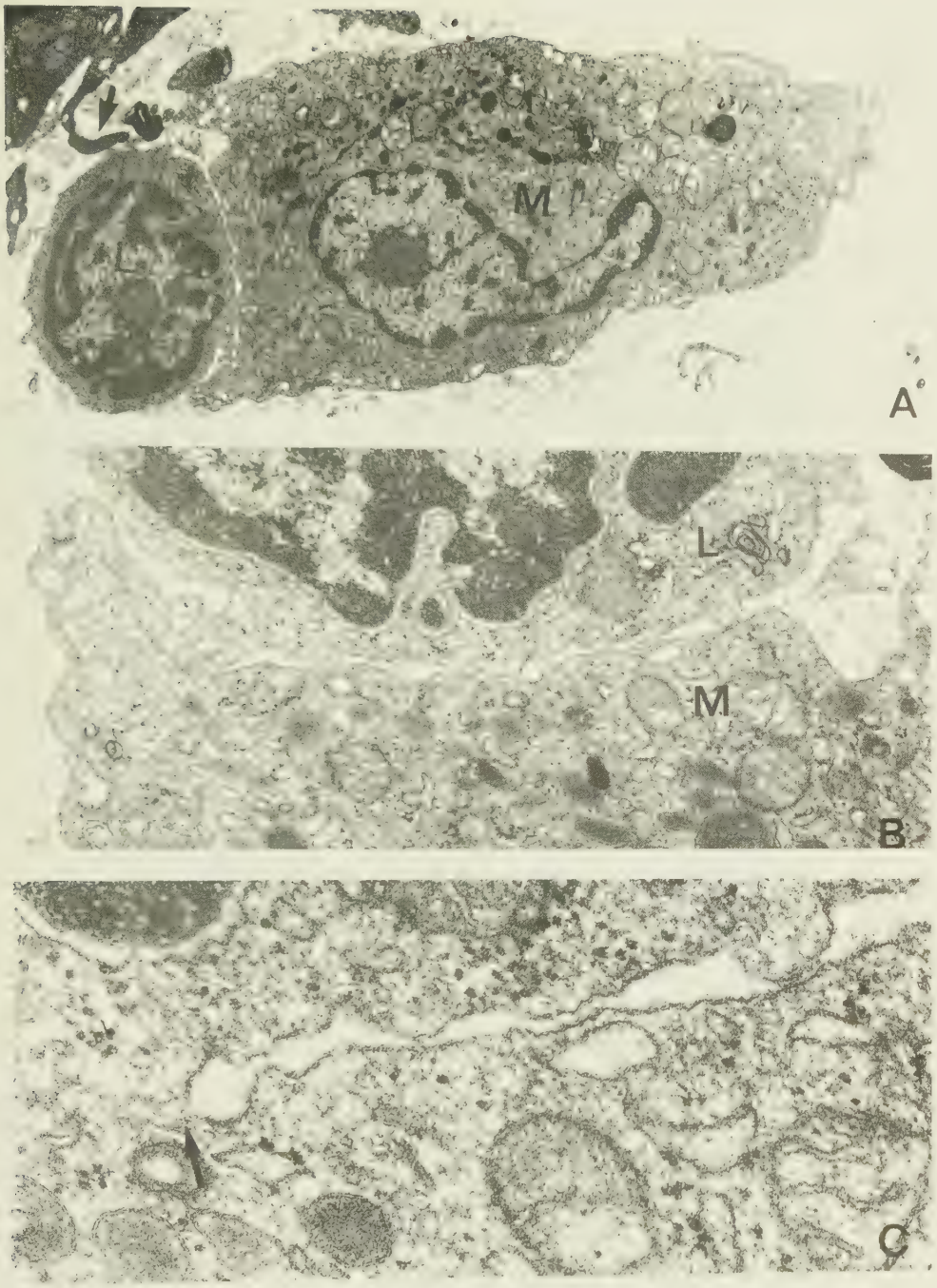


Fig. 15 – Obs. 1 : A - Lymphocyte (L) en contact avec un macrophage (M), sous l'épithélium d'une glande dont une cellule envoie une languette cytoplasmique dans le chorion (flèche) (x 11 250) ; B - Il semble exister un pont cytoplasmique entre les 2 cellules (au centre de la figure) (x 36 000) ; C - Les membranes des 2 cellules semblent fusionner (flèche) (x 100 000).

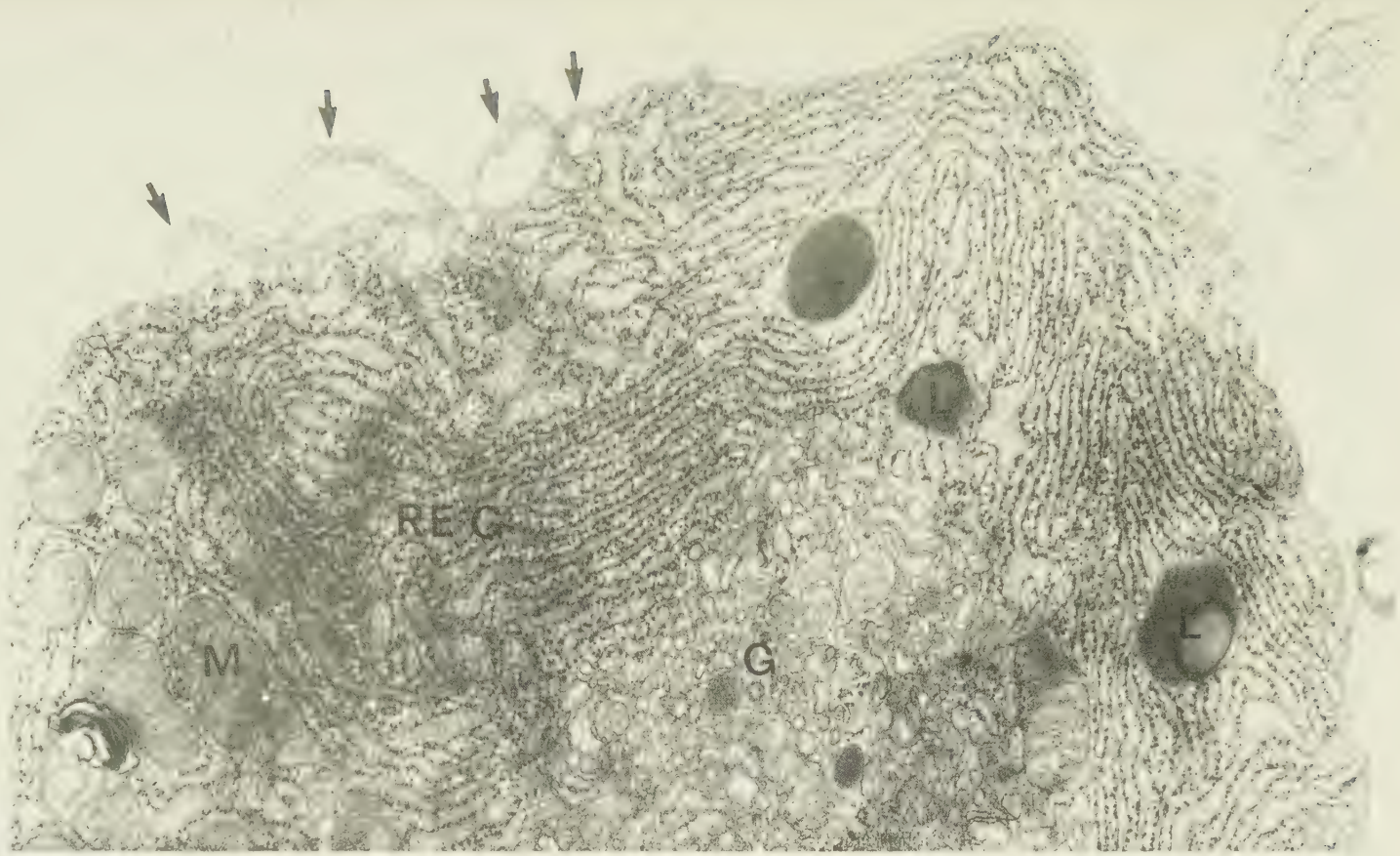


Fig. 16 – Obs. 1 : Cellule du chorion présentant des caractères habituels aux plasmocytes : Réticulum endoplasmique granuleux (REG) et appareil de Golgi (G) très développés, mais présence de nombreux lysosomes (L) et de phénomènes de pinocytose active (flèche) (x 35 000).

eux est vraisemblablement responsable de phénomène d'autophagie cellulaire.

- Des vacuoles à contenu peu denses aux électrons étaient présentes dans le cytoplasme des entérocytes dans les observations 3 et 6. Leur taille était très diverse : Parfois très petite, elle pouvait ailleurs atteindre 4 ou 5 microns, refoulant noyau et organites (fig. 6, 7, 8). Elles étaient entourées, au moins partiellement par une membrane.

- La matrice cytoplasmique présente des variations parfois importantes de densité aux électrons, d'une cellule à l'autre. Elle est rarement très sombre, parfois au contraire très claire, le noyau et les organites très altérés semblant situés dans un espace vide limité par la membrane cellulaire (fig. 6, 7, 8). La cellule semble donc dans ce dernier cas être le siège d'une autophagie l'atteignant en totalité. Il s'agit vraisemblablement de cellules moribondes, appelées à être expulsées rapidement.

Les cellules à matrice cytoplasmique très sombres quant à elles, sont peut-être également des cellules en voie de desquamation. Cependant nous avons observé également de telles cellules au niveau des glandes.

Habituellement le noyau prend une forme arrondie et des contours beaucoup plus irréguliers, sa surface présentant de nombreuses encoches (fig. 6). Par contre, la matrice nucléaire, la chromatine et les nucléoles ne nous ont pas paru présenter d'altération significative, sauf dans les cas de cellules en voie de desquamation (fig. 7 et 8). De plus, les noyaux perdent leur position basale et se trouvent à des hauteurs variables dans l'épithélium, ce qui contribue à donner à ce dernier un aspect "stratifié". Il est d'ailleurs possible qu'il existe en certaines zones une structure réellement pluristratifée, les cellules en voie de desquamation pouvant être séparées de la basale.

c/ Cet aspect de "pluristratification" est encore augmenté par la présence de cellules migratrices intra-épithéliale en nombre très important et situées à des niveaux variés à l'intérieur de l'épithélium (fig. 6). Il s'agit surtout de lymphocytes, parfois de polynucléaires éosinophiles (fig. 6). Nous n'avons pas observé de mastocytes dans cette situation. Ces cellules ne nous ont pas paru présenter de différences ultrastructurales par rapport à celles qui sont présentes dans l'épithélium normal.

d/ Rapports avec le chorion :

La membrane basale paraît le plus souvent normale. Dans certains cas elle est franchement plus épaisse (obs. 3) et dans l'obs. 4 il existe une condensation remarquable de fibres collagènes immédiatement au-dessous d'elle, ainsi qu'autour des quelques éléments cellulaires voisins du chorion.

Dans 3 cas (obs. 1, 2 et 3) nous avons observé des prolongements cytoplasmiques de cellules épithéliales traversant la membrane basale, interrompue sur une courte distance, et plongeant plus ou moins profondément dans le chorion. Ils contiennent en général des organites (mitochondries, souvent nombreux ribosomes - fig. 12 A) et parfois quelques petites vacuoles donnant sur certaines coupes des aspects pouvant évoquer des phénomènes de pinocytose ou d'exocytose (fig. 12 A). La taille et la forme de ces prolongements sont très variables, tantôt simple languette cytoplasmique étroite (fig. 13 et 15 A), tantôt portion cellulaire assez volumineuse, ils peuvent prendre l'aspect de pseudopodes largement étalés, amiboïdes,

envoyant des expansions secondaires dans plusieurs directions (fig. 11 et 12 A). Nous avons même observé l'un de ces prolongements se divisant en 2 expansions qui s'écartent l'une de l'autre puis viennent se refermer " en pince de crabe" semblant ainsi isoler une portion du chorion contenant 2 fragments de cellules (fig. 12 C). Bien que cet aspect rappelle curieusement un phénomène de phagocytose, il est évidemment impossible d'attribuer de telles fonctions aux cellules épithéliales sur ces cimples arguments morphologiques isolés.

Ces prolongements sont très souvent en contact étroit avec des cellules du chorion (fig. 12 A), (presque toujours un lymphocyte (fig.13 et 15 A), parfois un mastocyte) dont certaines par leur forme et leur position et leur orientation semblent provenir de l'épithélium par migration à travers la membrane basale interrompue (fig. 13 et 15 A).

2) L'épithélium des glandes de Lieberkühn

a/ Les cellules indifférenciées sont dans l'ensemble très peu modifiées surtout dans la partie profonde des glandes. Les seules différences que nous avons observées par rapport à l'état normal sont :

- La fréquence plus grande d'irrégularités de la surface apicale de ces cellules au niveau de la partie supérieure des glandes. De cette surface tourmentée partent des microvillosités d'aspect normal (fig. 9 et 10) mais plus souvent groupées en "bouquet" que normalement (fig. 9) parfois au sommet d'un petit "cap" cytoplasmique.

- Une raréfaction modérée des granules sécrétoires.

- Une fréquence considérable des "hernies" du cytoplasme des cellules épithéliales dans le chorion à travers la basale, particulièrement dans l'observation 1 où nous en avons observé plus d'une dizaine au niveau du tiers supérieur d'une seule glande.

b/ L'augmentation très importante du nombre des cellules migratrices intra épithéliales (lymphocytes surtout - fig. 13 - mais aussi polynucléaires éosinophiles et mastocytes) est vraisemblablement responsable de la fréquence des solutions de continuité de la membrane basale par où s'engagent les "hernies" cytoplasmiques.

c/ Les autres cellules de l'épithélium glandulaire, cellules caliciformes, cellules de Paneth (fig. 13) et cellules chromoargentaffines que nous avons observées n'étaient pas modifiées.

3) Le chorion

Nous n'avons pas constaté de modifications qualitatives importantes des éléments du chorion au cours de la maladie cœliaque.

Par contre nous avons retrouvé l'abondance des cellules "inflammatoires", déjà notée en microscopie optique. Il s'agit surtout de plasmocytes encore plus facilement reconnaissables en microscopie électronique. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, les lymphocytes, puis, bien plus rares les polynucléaires éosinophiles. Du fait de leur nombre ces cellules ont fréquemment des contacts étroits entre eux et avec les autres éléments cellulaires notamment les macrophages. Ces contacts s'effectuent souvent sur une partie importante de la surface des deux cellules et non par de

simples prolongements cytoplasmiques. Au cours de la maladie cœliaque, les images d'association étroite entre lymphocyte et macrophage nous ont paru particulièrement nombreux. Dans un cas (obs. 1) nous avons même pu observer une juxtaposition très significative, le macrophage venant se mouler étroitement sur le lymphocyte avec, semble-t-il, une continuité cytoplasmique entre les 2 cellules, sur une longueur de 0,1 µ environ (fig. 15).

Toutes les cellules du chorion que nous avons observées avaient une ultrastructure identique à celle qui a été décrite dans la muqueuse normale. Nous n'avons rencontré qu'une seule fois (obs. 1) une cellule de morphologie particulière (fig. 16). De forme grossièrement arrondie, assez régulière, elle présente quelques mitochondries, un ergastroplasme très développé, identique à celui des plasmocytes voisins, occupant pratiquement tout le cytoplasme à l'exception d'une vaste zone golgienne centrale, bien développée, le noyau n'étant pas situé dans le plan de la coupe. Cette structure rappelle donc très fortement celle des plasmocytes. Cependant il existe d'assez nombreux lysosomes (sept dans ce plan de coupe) et surtout, à la surface de la cellule se produisent des phénomènes de pinocytose indiscutables, avec formation de vacuoles cytoplasmiques, ce qui n'est pas habituel chez les plasmocytes.

Les autres éléments conjonctifs (vaisseaux - fig. 12 B - nerfs, fibres musculaires lisses, fibres collagènes - fig. 12 A) ne présentaient pas non plus de particularité.

Cependant les vaisseaux sanguins étaient parfois un peu plus éloignés de l'épithélium que dans les cas normaux (fig. 12 B). Ceci pouvant être le fait d'un épaississement de la membrane basale, ou d'un oedème du chorion (obs. 3) (les divers éléments conjonctifs semblent alors dans certaines zones très dispersés). En outre nous avons observé dans un cas (obs. 4) une augmentation très nette des fibres collagènes, immédiatement sous la membrane basale, mais aussi un peu plus profondément dans le chorion.

d) HISTOCHIMIE

1) Histoenzymologie

a/ Epithélium de surface

Deux notions se dégagent des résultats qui sont rassemblés dans le tableau VII.

. Diminution dans tous les cas de l'équipement enzymatique de la cellule absorbante, aux dépens de toutes les enzymes, mais à des degrés divers.

Cette diminution est habituelle et importante pour les enzymes des microvillosités, les enzymes lysosomiales et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (réticulum endoplasmique).

Elle est moins constante et moins marquée pour les enzymes mitochondriales, les enzymes de la matrice cytoplasmique et les estérases.

. Irrégularité de la distribution enzymatique :

Alors que dans la muqueuse normale l'activité des différentes enzymes est régulièrement répartie dans l'épithélium, en cas de maladie cœliaque elle est hétérogène, certaines zones pouvant avoir une activité nulle,

Tableau VII - MALADIES CŒLIAQUES DE L'ADULTE -
ETUDE HISTOENZYMOLOGIQUE AVANT ET APRES REGIME SANS GLUTEN

CELLULES ABSORBANTES (Epithélium de surface)	Avant régime sans		
	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5
ENZYMES DES MICRO-VILLOSITES			
- Phosphatase alcaline		0	+ à ++
- Adénosine triphosphatase (pH 9,4)	0	0	++
ENZYMES LYSOSOMIALES			
- β Glucuronidase	0 à +	+	+
- Phosphatase acide	0	+ à ++	+++
ENZYMES DU RETICULUM ENDOPLASMIQUE			
- Glucose-6-Phosphatase	0	0	0 à ++
- Estérases		+++	+++
ENZYMES MITOCHONDRIALES			
- $NADH_2$ Diaphorase	+ à ++	+ à +++	++ à +++
- $NADPH_2$ Diaphorase	++ à +++	++	+++
ENZYMES DE LA MATRICE CYTOPLASMIQUE			
- Lactico-Déshydrogénase	+ à ++	++	++
- Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase	0 à +++	++ à +++	+ à +++
LIPIDES (coloration au Noir Soudan)	+	0	+
CELLULES DU CHORION			
ENZYMES "LYSOSOMIALES"			
- β Glucuronidase	+ à ++	+++	+ à ++
- Phosphatase acide	++	++	++ à +++

(0 : activité enzymatique nulle, + : activité faible, ++ . activité moyenne , +++ : activité forte , ++++ : activité très forte)

gluten		Muqueuse normale	Après régime sans gluten	
Obs. 6	Obs. 8		Obs. 1 (1 an)	Obs. 7 (21 jours)
0 à ++	0 à +++	+++	+++	+
0 à ++	0 à +++	+++	+++	
0	+ à ++	++ ou +++	++	+
0	0	+++	0 à +++	
+		+++	0 à ++	
++ à +++	0	+++	+++	+++
++	+ à ++	+++	+++	++ à +++
+++	+ à +++	++++	++	
+++	+ à +++	++ ou +++	+++	++
+	++ à +++	++ ou +++	+	
+	0	0	0	0
+ à ++	++++	+ à ++	0 à +++	++ à +++
0	+ à +++	+ à ++	+	

alors que d'autres peuvent avoir une activité pratiquement normale. Cette irrégularité enzymatique correspond à l'hétérogénéité des lésions cytologiques notées en microscopie optique et électronique.

b/ Epithélium glandulaire

. Nous avons retrouvé, mais seulement dans certains cas et pour certaines enzymes, variables selon les sujets, la distinction, maintenant classique, qu'a faite PADYKULA (205), entre la partie inférieure des glandes (zone 1) et leur partie supérieure (zone 2). En effet dans ces cas si les 2/3 inférieurs ont un équipement enzymatique non modifié par rapport à la normale, donc faible ou nul, il apparaît vers le 1/3 supérieur un équipement enzymatique qui peut se rapprocher de celui que l'on observe dans l'épithélium villositaire normal (fig. 23 B et 24 A).

Donc dans cette zone 2 l'activité enzymatique peut être plus forte que dans l'épithélium de surface altéré (appelé zone 1).

Lorsque cette distinction n'est pas retrouvée, il n'existe pas de modifications significatives des enzymes des glandes par rapport à la muqueuse normale.

c/ Chorion

L'équipement enzymatique est normalement faible.

Nous n'avons pas trouvé de modifications significatives pour la majorité des enzymes étudiées. Seules, la β-glucuronidase et la phosphatase alcaline ont présenté dans certains cas des variations (cf tableau VII).

. L'activité de la β-glucuronidase était augmentée dans les cellules du chorion de l'observation 4 et très fortement augmentée pour l'observation 8. Cette augmentation était hétérogène : Elle prédominait nettement au niveau de la partie inférieure du chorion, surtout autour du fond des glandes (fig. 23 E). L'activité de cette enzyme était normale dans les autres cas étudiés.

. L'activité de la phosphatase acide était augmentée dans les observations 5 et 6, également de façon hétérogène, mais sans prédominance évidente au niveau du chorion situé autour du fond des glandes.

. On peut noter que seules les observations 3 et 6 ne présentent pas d'augmentation de l'une ou l'autre enzyme. Il s'agit précisément des 2 cas où une corticothérapie a été utilisée dans les mois qui ont précédé la biopsie étudiée (cf 3ème partie, Chap. II).

2) Autres réactions histochimiques

a/ La réaction au P.A.S. confirmait dans tous les cas l'altération du plateau strié des cellules absorbantes.

b/ La coloration au vert de méthyle-pyronine montrait, de façon générale, une augmentation de la pyroninophilie du cytoplasme de ces mêmes cellules, dont l'intensité devenait pratiquement égale à celle des cellules indifférenciées des glandes.

c/ La coloration par le Noir Soudan a montré dans les observations 3, 5 et 6 la présence de lipides dans la majorité des vacuoles de taille variable existant dans le cytoplasme de certaines cellules absorbantes

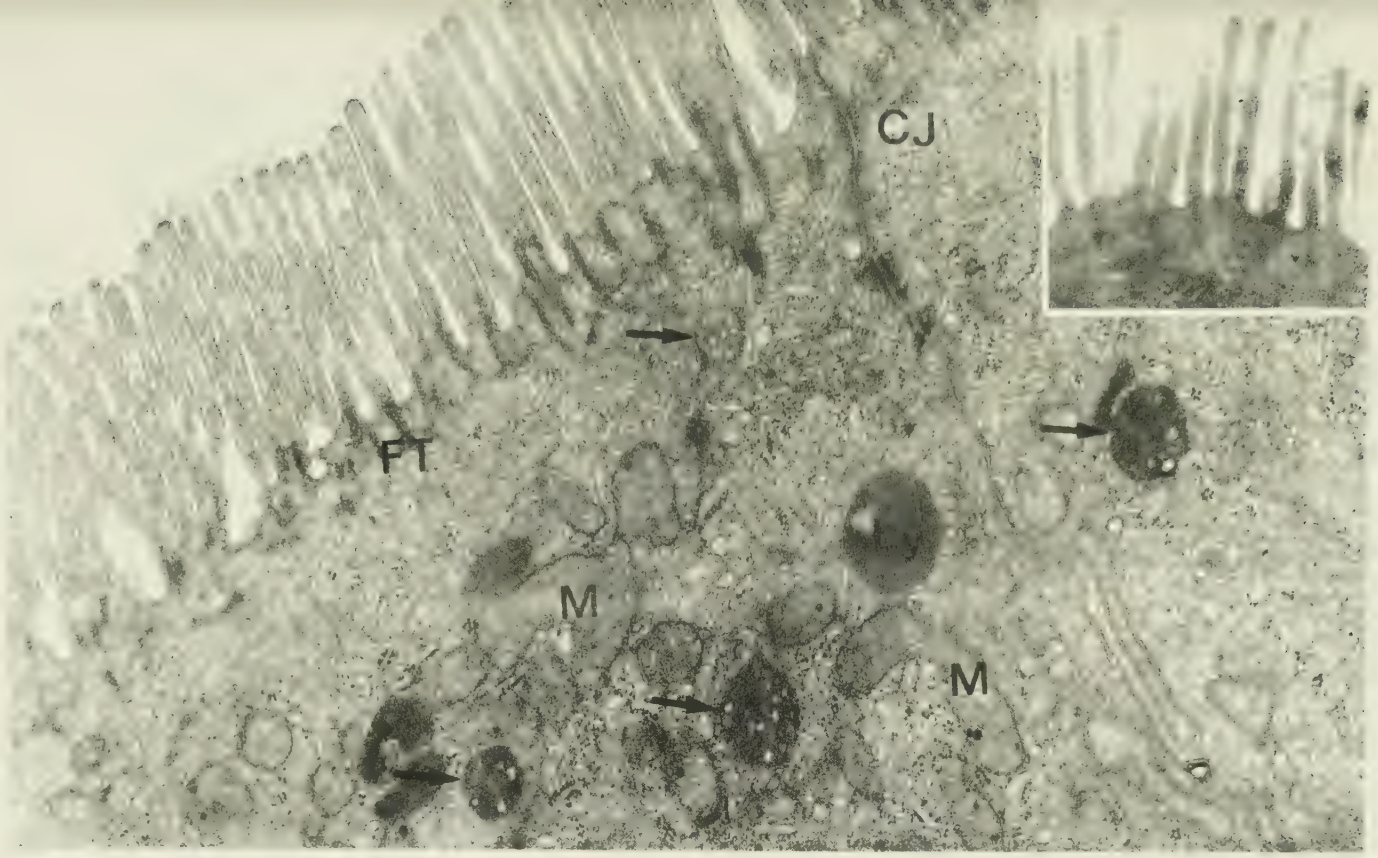


Fig. 17 – Obs. 1 : (Maladie coeliaque de l'adulte) après 5 mois 1/2 de régime sans gluten. Microvillosités d'une cellule absorbante pratiquement normales, encore groupées en "bouquets" cependant. Feutrage terminal bien individualisé (FT). Nombreux lysosomes (Ly) dont beaucoup sont des corps multivésiculaires (flèches). CJ : complexe de jonction (x 20 000).

Encart : obs. 10 : Hypogammaglobulinémie congénitale. Nombreuses petites formations arrondies entre les microvillosités de hauteur légèrement diminuée (x 25 000).

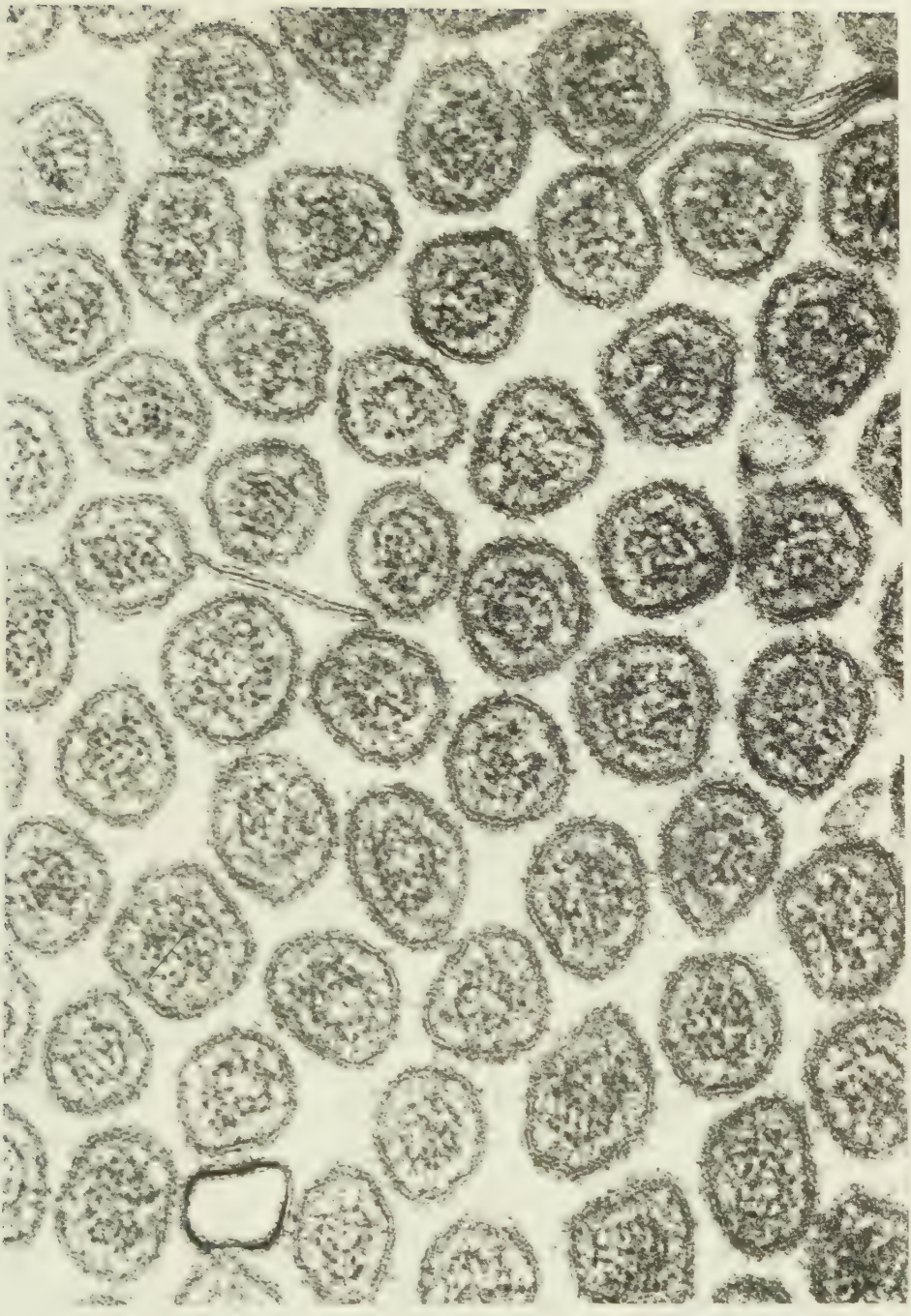


Fig. 18 – Même cas que fig. 17 : Coupe transversale des microvillosités du même type de cellule. Les microvillosités ont une disposition très régulière. Elles sont entourées d'une membrane trilamellaire sur laquelle est attaché le glycocalyx. Leur axe est formé par de nombreux filaments (x 200 000).

Fig. 19 – Obs. 11 : (Iléite sténosante non spécifique). Cellule de surface. Microvillosités moins hautes que normalement, parfois groupées en bouquets. Feutrage terminal (FT) bien individualisé - CJ : complexe de jonction - M : mitochondrie - Nombreux lysosomes (Ly) dont de nombreux corps multivésiculaires (flèches) (x 40 000).

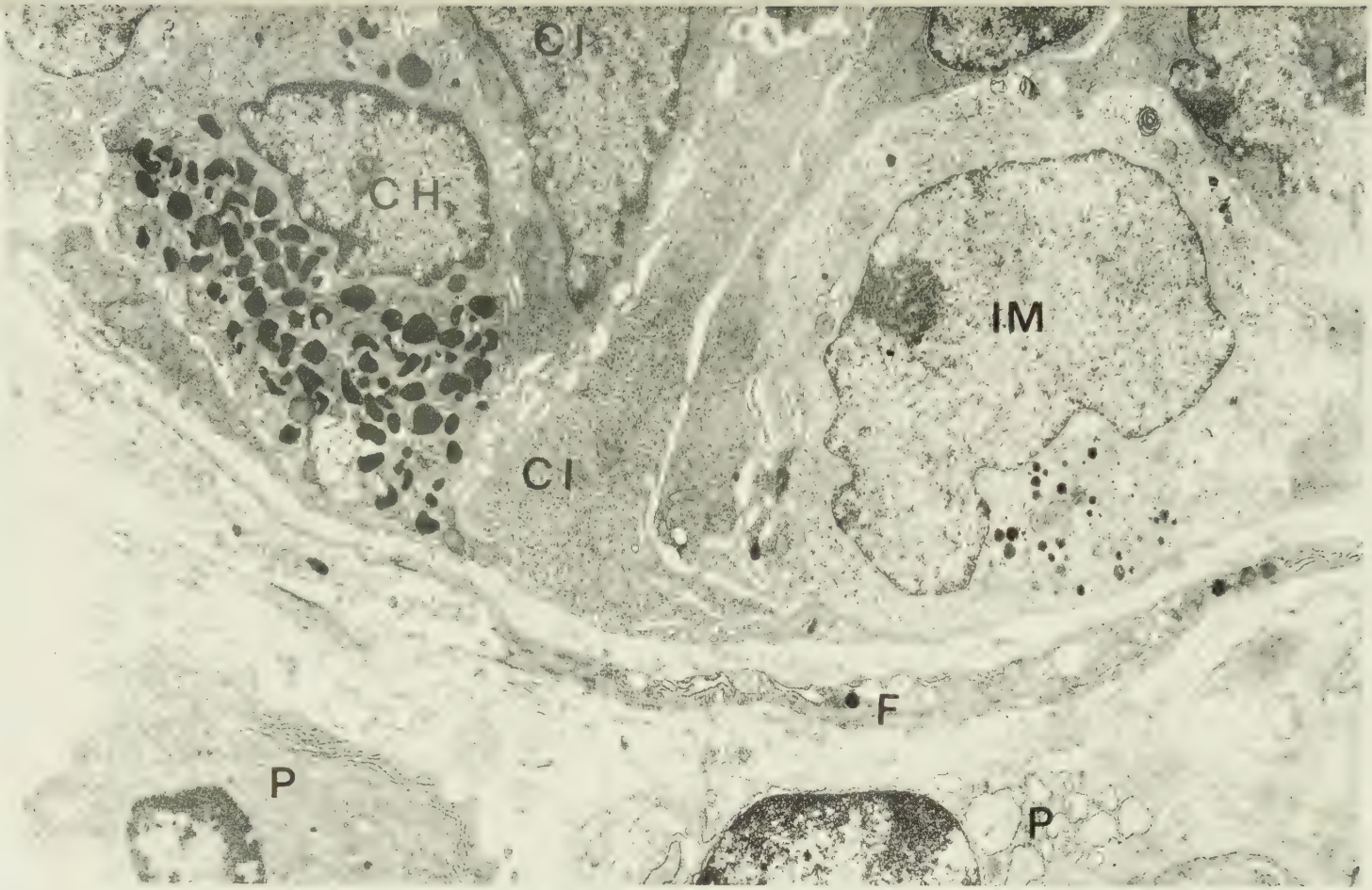


Fig. 20 – Obs. 11 : Epithélium glandulaire d'aspect normal : Cellules indifférenciées (CI), cellule immature (IM), cellule chromoargentaffine (CH), à grains denses en position basale. Prolongement cytoplasmique de fibroblaste (F) immédiatement sous la membrane basale. Deux plasmocytes (P) dans le chorion (x 12 500).

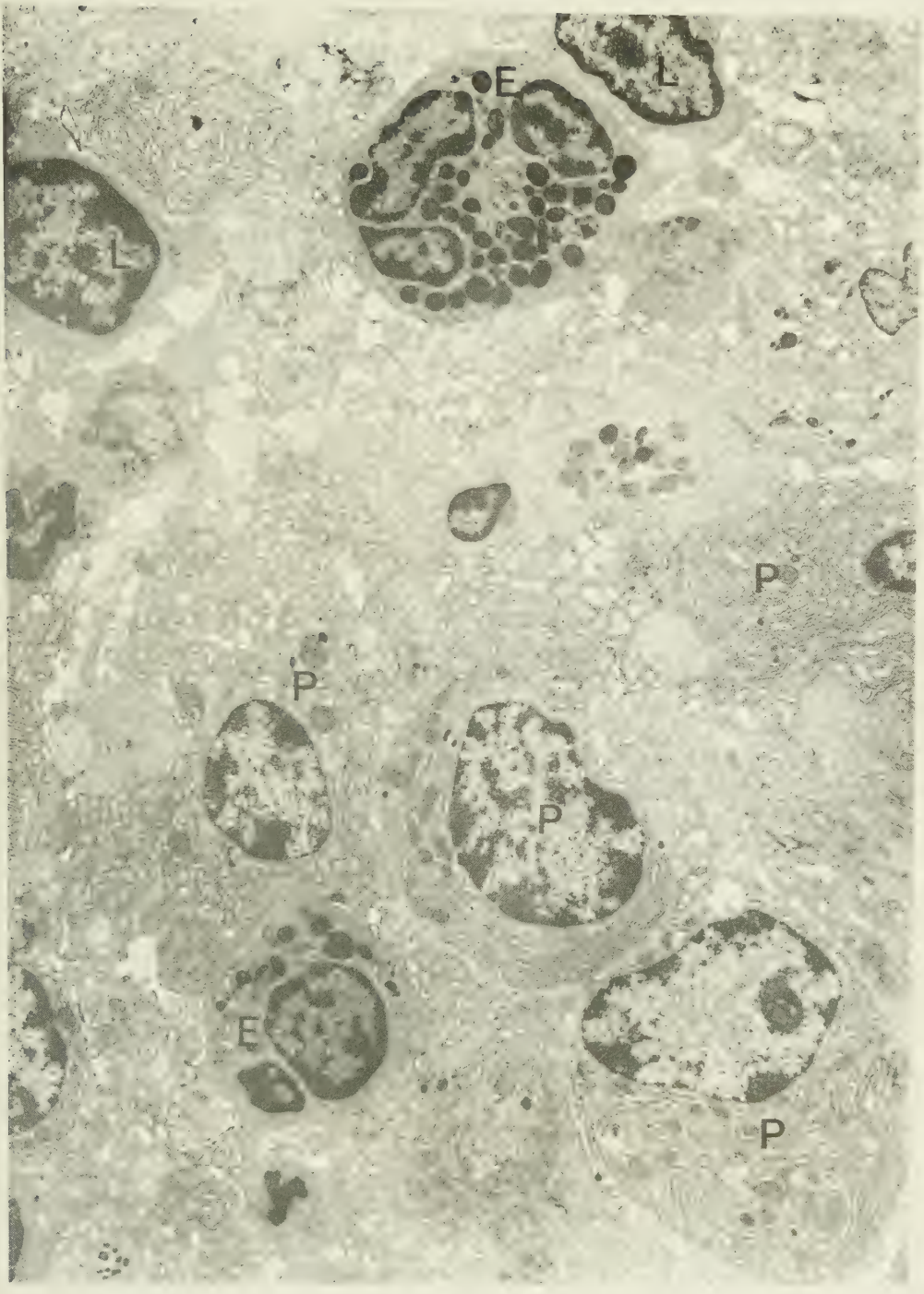


Fig. 21 – Obs. 11 : Chorion interglandulaire. Grande densité de plasmocytes (P). Deux lymphocytes (L) et deux polynucléaires éosinophiles (E) sont visibles (x 7 500).

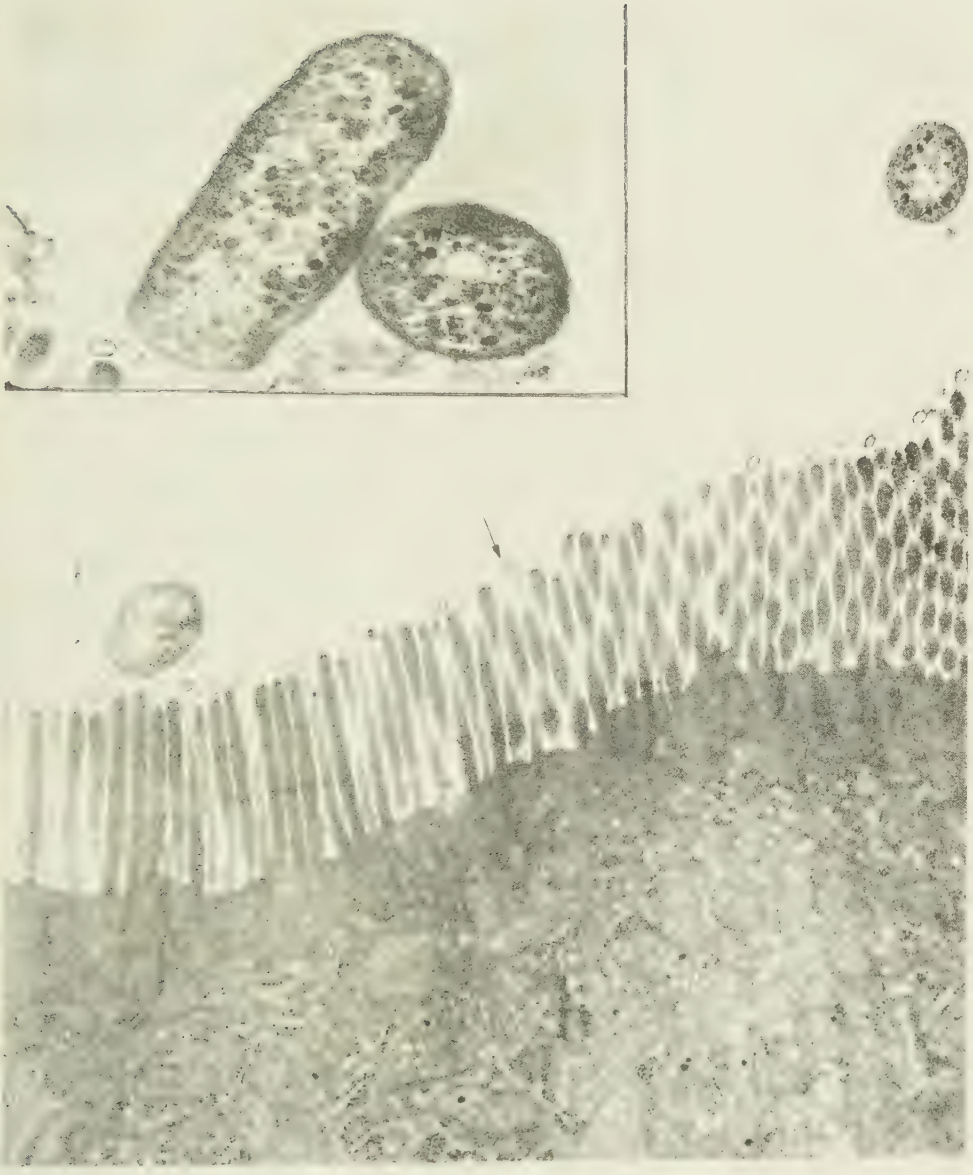


Fig. 22 – Obs. 15 : Cellule absorbante. Microvillosités hautes et fines, mais à glycocalyx pauvre. Petites formations arrondies (flèche) et corps bacillaires à la surface de la cellule (x 25 000). Encart : Coupe transversale et longitudinale des bacilles (x 50 000).

(fig. 23 F). Curieusement ces vacuoles fortement colorées par le Noir Soudan ne se trouvaient que dans certaines zones limitées de l'épithélium de surface. Ces faits correspondent bien à ce qui a été noté en microscopie optique sur les coupes semi-fines (fig. 4 B), et confirment la nature lipidique des vacuoles observées en microscopie électronique dans certaines cellules absorbantes des observations 3 et 6 (fig. 6, 7 et 8).

2 - APRES REGIME SANS GLUTEN

Trois malades ont subi des biopsies jéjunales après avoir été soumis à un régime sans gluten, le 1er au bout de 21 jours, le 2ème au bout de 3 mois 1/2, le 3ème au bout de 5 mois 1/2 et de 1 an.

a) 1er CAS : OBS. 7

- L'examen à la loupe binoculaire montrait une muqueuse plate typique. Sa surface ne présentait pas de sillon. Par contre on observait très bien les orifices des glandes, dont la majorité s'abouchait par groupes de 2 à 4 par l'intermédiaire d'un "vestibule".

- L'histologie a confirmé que l'atrophie villositaire était toujours subtotale, avec les mêmes caractéristiques que celles de la muqueuse prélevée chez les malades non soumis au régime sans gluten (tableau VIII).

Tableau VIII - HISTOLOGIE - MALADIES COELIAQUES DE L'ADULTE TRAITEES PAR LE REGIME SANS GLUTEN

observations	hauteur des villosités	hauteur de la couche des glandes	infiltrat du chorion	hauteur des entérocytes	infiltrat du chorion
OBS. 1 avant régime	0	520	+++	26	+++
après 5 mois 1/2 de régime	250	230	+++	33	+++
après 1 an de régime	370	300	++	35	++
OBS. 2 avant régime	0	620	++++	26	++
après 3 mois 1/2 de régime	230	250	+++	28	++
OBS. 7 après 21 j. de régime	0	500	++++	20	+++

Fig. 23 - Histochimie.

A - Réaction de la glucose - 6 - phosphate - déshydrogénase. Muqueuse normale : Forte activité au niveau des cellules absorbantes. Réaction faible dans les glandes et le chorion.

B - Même réaction. Maladie coeliaque de l'adulte : nette diminution de l'activité de l'épithélium de surface (zone 3 de PADYKULA). Activité faible dans la partie inférieure des glandes (zone 1) et moyenne dans la partie supérieure de certaines glandes (zone 2)(entre les 2 flèches).

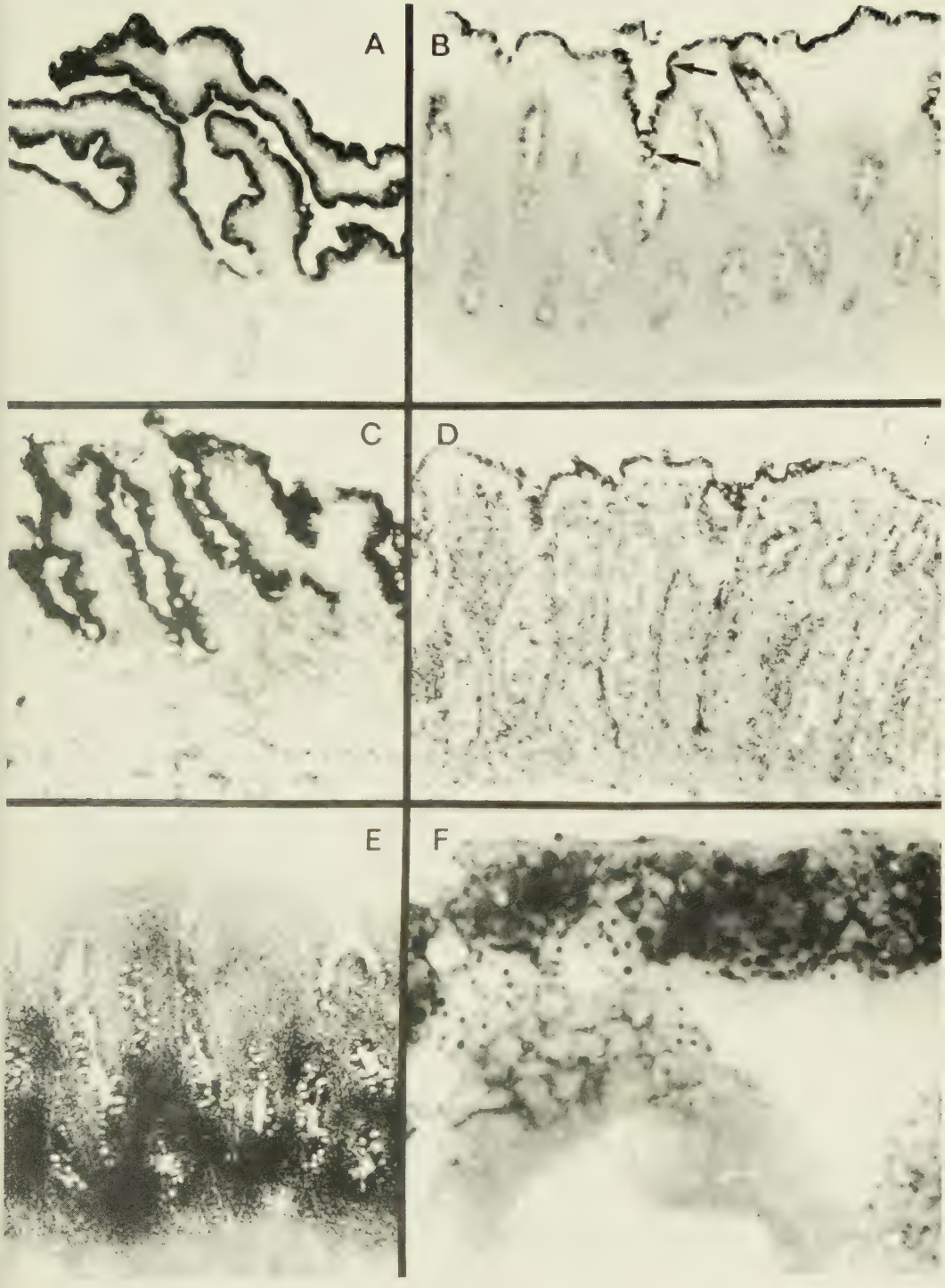
C - Réaction de la glucose - 6 - phosphatase : Muqueuse normale : forte activité localisée aux seules cellules absorbantes.

D - Même réaction : maladie coeliaque de l'adulte. Activité faible et inégalement répartie dans l'épithélium de surface.

E - Réaction de la β-glucuronidase : maladie coeliaque de l'adulte. Activité très faible ou nulle dans l'épithélium de surface, faible au niveau des glandes, très forte dans les cellules du chorion groupées en amas très denses, principalement autour de la partie inférieure des glandes.

F - Coloration au Noir Soudan - Maladie coeliaque de l'adulte (obs. 6). Réaction positive dans certaines vacuoles cytoplasmiques des cellules absorbantes altérées de l'épithélium de surface, traduisant la présence de lipides.

A, B, C, D, E = x 100 ; F = x 800.


A
B
C
D
E
F

- L'histochimie a montré, pour les enzymes qui ont été étudiées, des résultats comparables à ceux des maladies cœliaques non traitées (tableau VII, p.152).

- On peut donc estimer que 3 semaines de régime sans gluten n'ont pas modifié de façon significative la muqueuse de ce sujet.

b) 2ème CAS : OBS. 2

Alors qu'il existait une atrophie villositaire subtotale typique avant le régime sans gluten (fig. 2 C), au bout de 3 mois 1/2 on n'observait plus qu'une atrophie villositaire partielle (fig. 2D et 2E), avec villosités courtes et larges, et augmentation de la hauteur de la couche des glandes. Les altérations de l'épithélium de surface étaient moins marquées, mais les cellules n'avaient cependant pas repris leur aspect normal. L'infiltration lymphocytaire intra-épithéliale était toujours importante. Le nombre des lymphocytes et des plasmocytaires du chorion avait un peu diminué, mais restait toujours nettement supérieur à la normale (tableau VIII).

c) 3ème CAS : OBS. 1

- L'examen à la loupe binoculaire montrait dès la 2ème biopsie une modification spectaculaire de la surface de la muqueuse, qui était de type cérébriforme, parcourue de gros bourrelets sinueux, de hauteur cependant inférieure à celle des villosités normales (fig.1 D ; comparer avec fig.1 C).

- L'histologie montrait alors une atrophie villositaire partielle tout à fait comparable à celle du cas précédent (tableau VIII). On notait à nouveau la présence d'un plateau strié régulier à la surface des entérocytes. Les vacuoles intracytoplasmique observées avant traitement avaient disparu.

Au bout d'un an de ce traitement l'amélioration s'était accentuée : On ne pouvait plus vraiment parler d'atrophie villositaire partielle, puisque la hauteur moyenne des villosités était de 370 µ et celle de la couche des glandes de 300 µ. Les entérocytes avaient repris une morphologie et une taille normales (35 µ de hauteur). L'infiltrat du chorion et de l'épithélium avait bien diminué (tableau VIII).

- L'examen au microscope électronique (tableau VI, p.123) permettait de constater que les microvillosités avaient repris un aspect presque normal en 5 mois 1/2. Leur taille était à peine inférieure à la moyenne normale. Elles étaient régulièrement disposées (fig. 18) et possédaient un glycocalyx bien développé (fig. 17). Le feutrage terminal avait repris un aspect normal. Il existait très peu de modifications des mitochondries et du réticulum endoplasmique. Par contre le nombre des lysosomes, en particulier des corps multivésiculaires était encore important (fig. 17).

- L'histochimie mettait en évidence, après 1 an de régime sans gluten, un équipement enzymatique peu modifié par rapport à la normale (tableau VII, p.152).

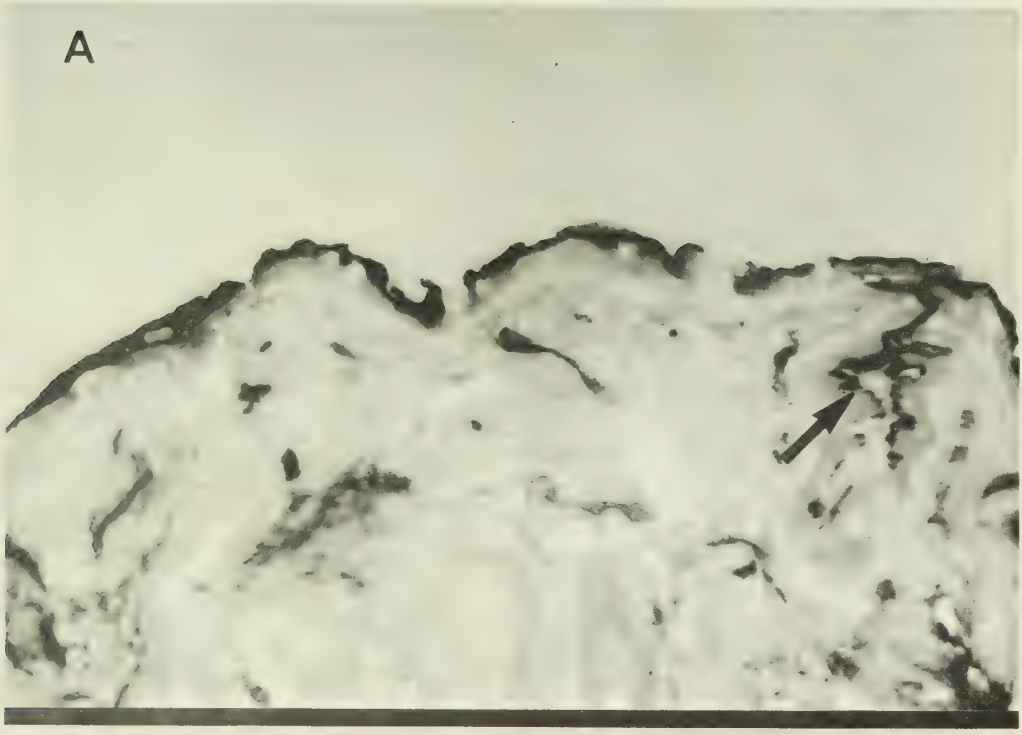
La majorité des enzymes étudiées avait une activité strictement normale, et régulièrement répartie, notamment les enzymes des microvillosités (fig. 24).

Seules la glucose-6-phosphate déshydrogénase, la $NADPH_2$ diaphorase et la glucose-6-phosphatase étaient légèrement diminuées. La phosphatase

Fig. 24 - Histochimie de la phosphatase alcaline.

A - Maladie coeliaque de l'adulte avant traitement : activité moyenne, mais irrégulière au niveau de l'épithélium de surface (la réaction est souvent nettement moins positive au cours de cette affection). On retrouve les 3 zones décrites par PADYKULA, l'activité phosphatasique acide apparaissant dans la partie supérieure des glandes (flèche) (x 125).

B - Maladie coeliaque de l'adulte après 2 ans de régime sans gluten : les villosités ont des dimensions presque normales et l'activité phosphatasique acide est très forte au niveau du plateau strié des entérocytes (x 125).


A

B

acide avait une distribution très irrégulière dans l'épithélium villositaire.

- L'immunohistochimie a permis de constater que le nombre des cellules contenant l'IgA (fig. 25 B), l'IgM et l'IgG était légèrement augmenté.

B - AFFECTIONS AUTRES QUE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

1 - LYMPHOME MEDITERRANEEN (Obs. 9)

Nous avons effectué 5 prélèvements étagés entre la fin de la 1ère anse jéjunale et le 2ème duodénum (tableau IX).

- L'examen à la loupe binoculaire a montré successivement une muqueuse à feuilles très accolées et paraissant un peu diminuées de hauteur, une muqueuse cérébriforme, puis, sur les 3 derniers prélèvements, effectués dans le duodénum, une muqueuse plate un peu particulière. Les sillons qui la parcouraient délimitaient en effet entre eux des plages de surface nettement inférieure à celle de la muqueuse plate habituellement observée à la loupe binoculaire. Par ailleurs les orifices des glandes de Lieberkühn n'étaient pas très nombreux et assez mal visibles.

- L'examen histologique confirmait ces données (fig. 3 A).

+ Les villosités :

· Diminution nette de hauteur des villosités au niveau de la fin de la 1ère anse jéjunale.

· Atrophie villositaire partielle au 1/3 moyen de cette anse.

· Atrophie villositaire subtotale à partir de l'angle duodénojéjunal.

+ Les glandes de Lieberkühn :

La hauteur de leur couche, déjà augmentée dans le jéjunum va encore croître au niveau de l'angle de Treitz. D'autre part on remarque une raréfaction de ces glandes, qui semblent "écartées" les unes des autres.

+ Le chorion est en effet, sur tous les prélèvements complètement rempli par des cellules extrêmement nombreuses, essentiellement des lymphocytes et des plasmocytes, donnant un aspect particulier à cette muqueuse et qui, avec la raréfaction des glandes, a orienté le diagnostic histologique.

+ L'épithélium de surface était également plus altéré dans le duodénum que dans le jéjunum, et contenait un nombre important de lymphocytes (fig. 3 B).

- Les réaction histochimiques, pratiquées sur les prélèvements de l'angle duodéno-jéjunal, mettaient en évidence un équipement enzymatique des cellules absorbantes qui peut être considéré comme normal (tableau X, p.180). En effet on ne notait qu'une diminution minime de l'activité de la phosphatase alcaline et de la glucose-6-phosphatase. Il n'existait pas de modification enzymatique significative au niveau des glandes. Dans le chorion on notait une augmentation de l'activité de la β-glucuronidase et de la phosphatase alcaline, irrégulièrement répartie.

- L'étude immunohistochimique était particulièrement intéressante dans ce cas. L'incubation avec le sérum anti-chaîne lourde α donnait une

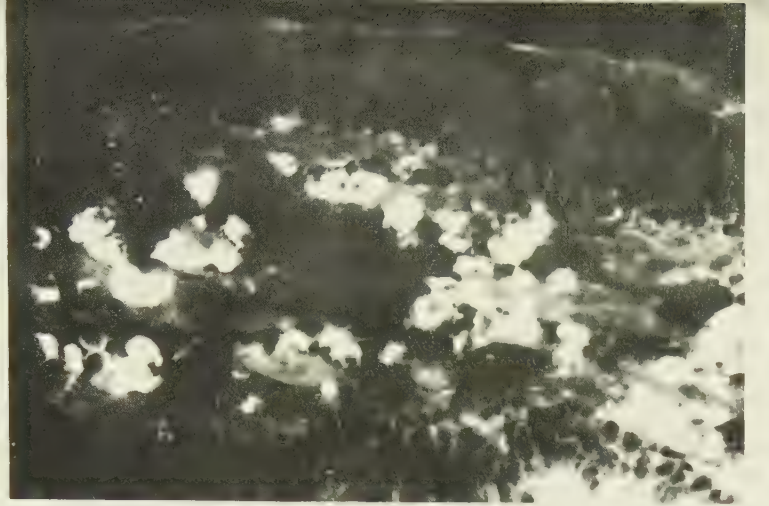
Fig. 25 - Immunohistochimie (Immunofluorescence). Incubation avec immunsérum anti - IgA (grossissement 400).

A - Muqueuse normale : nombreuses cellules contenant de l'IgA dans le chorion d'une villosité (cytoplasme fluorescent, noyau sombre).

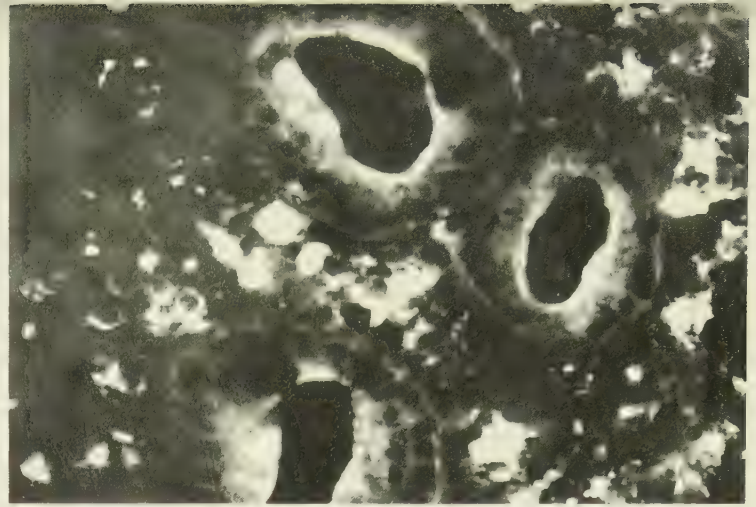
B - Maladie coeliaque de l'adulte (obs. 1)(après régime sans gluten). Le nombre des cellules contenant de l'IgA paraît normal. Noter la fluorescence du pôle apical des cellules des glandes.

C - Hypogammaglobulinémie congénitale (obs. 10). Les cellules contenant de l'IgA sont très rares.

D - Lymphome méditerranéen (maladie des chaînes lourdes α). Après incubation avec l'immunsérum anti-chaînes lourdes α , on observe une fluorescence importante des cellules contenant ces chaînes lourdes, mais aussi semble-t-il, des espaces intercellulaires.

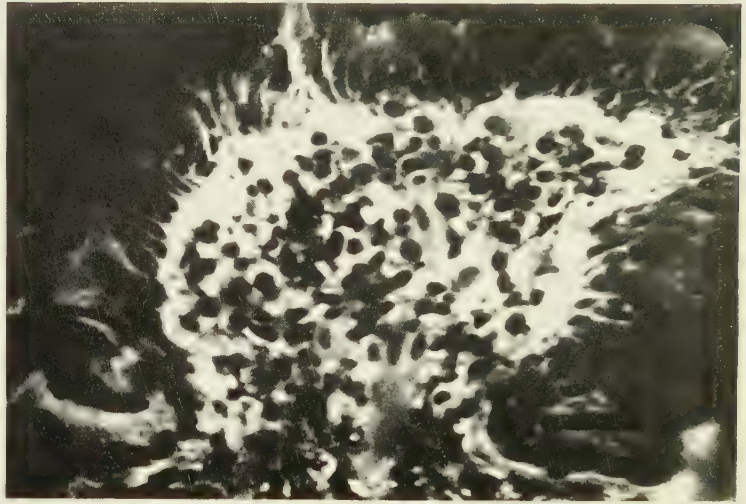


A



B

C



D

Tableau IX - OBSERVATION 9

siège des prélèvements	hauteur des villosités	hauteur de la couche des glandes	infiltrat du chorion	hauteur des entérocytes	infiltrat épithélial
Fin de la 1ère anse jéjunale	370	315	+++++	25	++
1/3 moyen de la 1ère anse jéjun.	210	310	+++++	20	++
angle duodéno-jéjunal	0	460	+++++	15	+++
3ème duodénum	0	470	+++++	15	+++
2ème duodénum	0	465	+++++	18	++

forte fluorescence du cytoplasme de la majorité des plasmocytes (fig. 25 D). Par contre le sérum anti-chaîne légère ne donnait pas de fluorescence.

2 - HYPOGAMMAGLOBULINENINE CONGENITALE (Obs. 10)

Nous avons effectué chez ce malade 5 séances de biopsies intestinales en 28 mois, certaines comportant plusieurs prélèvements.

- Les fragments ont été prélevés au voisinage de l'angle duodéno-jéjunal pour les 4 premières séances et au niveau du 2ème duodénum lors d'une 5ème séance pratiquée au décours d'un épisode de diarrhée aiguë infectieuse à Salmonelles.

- La loupe binoculaire montrait sur les premiers prélèvements une muqueuse cérébriforme, mais dont les bourrelets avaient une hauteur peu marquée (fig. 1 E), à tel point que, dans certaines zones, la muqueuse paraissait presque plate. Cet aspect de muqueuse plate était évident sur toute la surface du fragment duodénal prélevé lors de la 5ème biopsie. Par ailleurs sur 2 autres fragments on notait la présence d'un follicule lymphoïde faisant saillie à la surface de la muqueuse.

- L'aspect histologique (tableau V, p. 111) était habituellement celui d'une atrophie villositaire partielle (fig. 3 C), la hauteur des "villosités" variant entre 150 et 260 µ en général ; mais dans certaines zones des prélèvements jéjunaux (premières biopsies) et sur la totalité du prélèvement duodénal (5ème biopsie), l'atrophie devait être considérée comme subtotale, la surface de la muqueuse étant pratiquement plate. La hauteur de la

Tableau X - HISTOENZYMOLOGIE - ATROPHIES VILLOSITAIRES
DANS DES AFFECTIONS AUTRES QUE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

CELLULES ABSORBANTES	muqueuse normale	obs. 9	obs. 10	obs. 11	obs. 12	obs. 13	obs. 14	obs. 15
Enzymes des micro-villosités								
- Phosphatase alcaline	+++	++	++ à +++	++	+++	+++		+++
- Adénosine triphosphatase (pH 9,4)	+++	+++	++ à +++					+++
Enzymes "lysosomiales"								
- β glucuronidase	++ ou +++	++	+		+	++ à +++	++	
- Phosphatase acide	+++	+++	0 à +++		+++	+++		0
Enzymes du réticulum endoplasmique								
- Glucose-6-phosphatase	+++	++	+ à ++		+ à ++	+++		+
- Estérases	+++	+++	+++		++ à +++	+++		+++
Enzymes mitochondriales								
- $NADH_2$ diaphorase	+++	+++	+++	+++	+ à ++	+++		+++
- $NADPH_2$ diaphorase	++++	++++	++++	+++	+++	+++		+++
Enzymes de la matrice cytoplasmique								
- Lactico-déshydrogénase	++ ou +++	+++	+++	++ à +++	++	+++		+++
- Glucose-6-phosphate déshydrogénase	++ ou +++	+++	+ à ++	++ à +++	++	++ à +++	+++	+
Lipides (coloration au Noir Soudan)	0	0	0	0	0	0	0	0
CELLULES DU CHORION								
Enzymes "lysosomiales"								
- β glucuronidase	+ à ++	+ à +++	0		+	+ à +++	+ à +++	
- Phosphatase acide	+ à ++	+ à +++	0		+	+ à ++		++

couche des glandes était relativement peu augmentée (elle dépassait rarement 300 μ).

L'épithélium des villosités était assez peu modifié : sa hauteur moyenne restait dans les limites de la normale, le plateau strié était présent et bien visible. L'épithélium "hébergeait" d'assez nombreux lymphocytes. Le chorion était riche en lymphocytes, mais extrêmement pauvre en plasmocytes.

On retrouvait sur 2 prélèvements les follicules lymphoïdes, d'aspect normal, observés à la loupe binoculaire. Le fait qu'un follicule lymphoïde ait été présent à 2 reprises sur les fragments biopsiques chez ce sujet traduit certainement une hyperplasie lymphoïde. En effet, sur plus de 400 prélèvements effectués chez près de 150 autres sujets, nous n'avons observé qu'un seul follicule lymphoïde.

- L'examen au microscope électronique (tableau VI, p. 123) confirmait l'absence de lésions sévères des cellules absorbantes : Les microvillosités étaient à peine plus courtes que normalement. Mais entre elles se trouvaient fréquemment de très nombreuses formations arrondies, dont nous n'avons pas su déterminer la nature (encart de la fig. 17). Les autres constituants de la cellule étaient normaux ou ne présentaient que des modifications minimes non significatives.

Le chorion contenait de nombreux lymphocytes. Au contraire, les plasmocytes étaient très rares, mais de morphologie normale.

- L'histochimie mettait en évidence des activités enzymatiques légèrement modifiées dans les cellules absorbantes (tableau X) : Certaines étaient modérément diminuées, (βglucuronidase, glucose-6-phosphate déshydrogénase, glucose-6-phosphatase), d'autres réparties très irrégulièrement (en particulier la phosphatase acide).

Dans le chorion, on notait l'effondrement de l'activité de la β glucuronidase et de la phosphatase acide.

- L'immunohistochimie confirmait la pauvreté extrême en plasmocytes, (aussi bien en plasmocytes contenant de l'IgA (fig. 25 C) qu'en plasmocytes contenant de l'IgG ou de l'IgM).

3 - ILEITE STENOSANTE PLURIFOCALE (Obs. 11)

1) La biopsie pratiquée au niveau de l'angle duodéno-jéjunal a ramené 4 fragments, dont la morphologie était analogue.

· L'examen à la loupe binoculaire montrait une muqueuse dépourvue de villosités, présentant un aspect en mosaïque, les plages de muqueuse délimitées par les sillons, un peu plus profonds que ceux observés dans les cas de maladie cœliaque, étaient ici encore de faible surface.

· L'histologie (tableau V, p. 111) montrait, sur tous les prélèvements une atrophie villositaire subtotale. En effet, s'il existait un léger relief en certains endroits à la surface de la muqueuse, il n'était fait que de surélévations d'une centaine de microns de hauteur seulement, correspondant à la coupe des plages délimitées par les sillons observés à la loupe binoculaire. Ailleurs la surface était complètement plate (fig. 4 C). La couche des glandes avait une hauteur augmentée, l'infiltrat du chorion était

important, avec de nombreux lymphocytes et de très nombreux plasmocytes, mais également des polynucléaires éosinophiles en nombre anormal.

L'épithélium de surface était modérément altéré : Sa hauteur était légèrement diminuée (30 µ), mais le plateau strié restait bien visible. Les noyaux avaient perdu la régularité de leur forme et de leur ordonnance. Le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux était augmenté.

· La microscopie électronique (tableau VI, p. 123) a permis de confirmer qu'il existait peu d'altérations des microvillosités (fig. 19) et l'augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles dans le chorion (fig. 21). Par ailleurs on ne trouvait pas de modifications ultrastructurales importantes des entérocytes, en dehors d'une nette augmentation du nombre des lysosomes (fig. 19). Les cellules indifférenciées des glandes et les cellules chromoargentaffines observées (fig. 20) avaient un aspect normal.

. Nous n'avons pu étudier par l'histochimie que quelques enzymes (tableau X). Il existait peu de modification : On notait seulement une légère diminution de la phosphatase alcaline au niveau de plateau strié des entérocytes.

2) L'examen de la pièce opératoire (située au 1/3 supérieur de l'iléon) présentait à la loupe binoculaire une grande hétérogénéité. En effet la plus grande partie de sa surface montrait des villosités en feuilles très accolées et très larges, aspect tout à fait anormal à ce niveau. Certaines zones présentaient un aspect cérébriforme ; sur d'autres, assez limitées, les villosités avaient complètement disparu. L'histologie montrait la même hétérogénéité, des zones d'atrophie villositaire partielle voisinant avec des zones d'atrophie subtotale et zones très peu modifiées.

4 - MALADIE DE DUHRING - BROCQ (DERMATITE HERPETIFORME) (Obs. 12)

- Six prélèvements étagés ont été pratiqués entre l'angle duodéno-jéjunal et le 2ème duodénum. Tous montraient le même aspect de muqueuse cérébriforme à la loupe binoculaire.

- Sur les coupes histologiques de tous les fragments (tableau V, p. 111) on notait une atrophie villositaire partielle typique (fig. 3 E) (hauteur moyenne des villosités variant de 160 à 230 µ selon les prélèvements).

- L'étude histoenzymologique (tableau X, p. 180) ne montrait pas de modifications très importantes au niveau des cellules absorbantes (légère diminution ou irrégularité de distribution de quelques enzymes : β glucuronidase, glucose-6-phosphatase et $NADH_2$ diaphorase).

5 - PSORIASIS (Obs. 13)

Nous avons pratiqué 5 prélèvements au niveau du 3ème duodénum (tableau V, p. 111) :

- Tous présentaient un aspect cérébriforme à la loupe binoculaire, avec certaines zones plates.

- L'histologie montrait une atrophie villositaire partielle, la hauteur des villosités variant de 165 à 300 µ.

Les villosités avaient en outre une nette tendance à s'accoler, à fusionner entre elles par leurs faces latérales. Dans certaines zones, lorsque cet accolement intéressait pratiquement toutes les "villosités" présentes, on aboutissait à un aspect d'atrophie villositaire subtotale. Ces zones correspondaient aux zones plates observées à la loupe binoculaire.

On ne retrouvait pas cependant d'altérations significatives de l'épithélium de surface dont la hauteur (25 à 40 µ), le plateau strié et les noyaux étaient très peu modifiés. La population cellulaire du chorion était peu augmentée.

- L'étude histochimique était également en faveur de l'intégrité de l'épithélium des villosités. En effet la totalité des enzymes étudiées avait une activité normale (cf tableau X, p. 180).

6 - ENTERITE ACTINIQUE TARDIVE (Obs. 14)

Six fragments ont été prélevés au niveau de l'angle duodéno-jéjunal :

- Tous présentaient à la loupe binoculaire un aspect cérébriforme, avec des bourrelets sinueux dont la hauteur paraissait variable selon les zones, mais toujours nettement inférieure à celle des villosités normales.

- L'histologie (tableau V, p. 111) confirmait la diminution du relief de la muqueuse : Les villosités étaient raccourcies (hauteur moyenne 200µ). La hauteur de la couche des glandes était normale, l'infiltrat du chorion modéré, l'épithélium légèrement aplati (25 µ). Le plateau strié était bien visible.

- L'histochimie (tableau X) confirmait le caractère modéré des altérations épithéliales : La coloration par le P.A.S. était très positive au niveau du plateau strié. Pour des raisons techniques peu d'enzymes ont pu être étudiées sur ces prélèvements (tableau X). Celles qui l'ont été avaient une activité normale dans les entérocytes. La β glucuronidase était augmentée dans les cellules du chorion.

7 - ATROPHIE VILLOSITAIRE CRYPTOGENETIQUE (Obs. 15)

Ce malade a subi des biopsies de muqueuse de l'intestin grêle à 5 reprises en 1 an. Deux à six fragments ont été ramenés à chaque séance. Les 2 premières biopsies ont été pratiquées avant le régime sans gluten, qui a été instauré à la fin du mois de novembre 1970 (cf 3ème partie, Chap. II). Les biopsies suivantes ont été pratiquées respectivement 3 semaines, 2 mois et près d'un an après le début du régime sans gluten.

1) Le tableau XI résume les principales observations stéréoscopiques et histologiques.

- On constate qu'avant le régime sans gluten existait une atrophie villositaire partielle très marquée, mais sans altérations importantes de l'épithélium de surface, dont les entérocytes conservent des dimensions et surtout une morphologie (plateau strié, forme et arrangement des noyaux) voisines de la normale (fig. 3 F).

. L'aspect stéréoscopique, à la loupe binoculaire présentaient 2 particularités : Sur certains prélèvements la muqueuse, cérébriforme, comportait de profonds sillons séparant des plages de muqueuses parcourues

Tableau XI - OBSERVATION 15
(Hauteurs exprimées en microns)

- Un régime sans gluten a été instauré après la 2ème biopsie, à la fin du mois de novembre 1970.
- Des difficultés de coupe ont empêché de mesurer la hauteur exacte des villosités et des glandes de la 5e biopsie.

Date des biopsies	Hauteur des villosités	Hauteur de la couche des glandes	Infiltrat du chorion	Hauteur des entérocytes	Infiltrat épithélial	Aspect de la muqueuse à la loupe binoculaire
I (3.11.70)	160	420	+++	25	+++	cérébriforme
II (21.11.70)	150	360	++++	31	++	cérébriforme avec sillons + doigts de gant très courts
III (18.12.70)	300	260	+++	28	+	feuilles très accolées + zones cérébriformes
IV (5.2.71)	210	380	+++	31	+	cérébriforme + doigts de gant très courts
V (12.11.71)	*	*	+++	50	+	villosités géantes (autour de 1000µ)

de bourrelets. Sur d'autres on observait des villosités en doigts de gant très courts et trapus, aspects que nous n'avons jamais observés chez d'autres malades.

- Pendant la période où le malade était soumis au régime sans gluten on a successivement observé :

. Après 2 mois 1/2 un aspect redevenu identique à celui qui existait avant le début du régime.

. Au bout d'un an une morphologie de la muqueuse extrêmement curieuse : Il existait des villosités géantes environ 2 fois plus hautes que les villosités normales, en forme de feuilles pour la plupart. L'une d'entre elles possédait un corps cylindrique et une extrémité renflée sphérique (fig. 1 F). Malheureusement les fragments étant très petits et donc difficiles à orienter pour l'inclusion, il n'a pas été possible de pratiquer des coupes permettant de mesurer exactement la hauteur des villosités et des glandes. Cependant, d'après l'aspect à la loupe binoculaire on peut estimer que les villosités mesuraient entre 750 et 1 250 µ. Les entérocytes étaient

de grande taille (hauteur moyenne 50 µ) et l'infiltrat du chorion était important.

2) Une étude ultrastructurale a été effectuée sur la même biopsie (tableau VI, p. 123).

Il existait peu d'altérations des microvillosités et des organites des cellules absorbantes. De nombreuses petites formations limitées par une membrane se trouvaient dans la lumière intestinale, vers l'extrémité des microvillosités (fig. 22). Nous n'en connaissons pas la nature. On pouvait noter la présence de nombreux corps bacillaires à la surface de la muqueuse (fig. 22), mais nous n'en avons pas observé à l'intérieur de l'épithélium ni dans le chorion. Ce dernier était plus riche en plasmocytes, en lymphocytes et en macrophages que normalement.

3) Une étude histoenzymologique a été pratiquée sur la 2ème biopsie (donc avant le régime sans gluten) (tableau X, p. 180). Il n'existait que des modifications modérées : légère diminution de la glucose-6-phosphatase et de la glucose-6-phosphate déshydrogénase. Diminution plus importante de la phosphatase acide.

Chapitre IV

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

I - DISCUSSION DE NOS RESULTATS ET COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A - LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

1 - EXAMEN A LA LOUPE BINOCULAIRE ET MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE («SCANNING MICROSCOPE»)

- Nos résultats sont tout à fait comparables à ceux que l'on trouve dans la littérature (BOOTH 30, HOLMES 130, Mac CARTHY 164, ROY - CHOUDHURY 246, SCOTT 268, STEWART 296, C.E. RUBIN 251).

En effet la morphologie de la muqueuse est assez stéréotypée et prête peu à discussion.

Il nous semble tout à fait souhaitable de continuer à employer cette méthode, qui est extrêmement simple et rapide, donnant un diagnostic en quelques secondes. Pratiquée avec les quelques précautions que nous avons indiquées elle n'altère pas le tissu et permet une bonne étude histologique ultérieure du fragment.

Nous ne pensons pas que cette méthode soit inutile. Il faut, bien entendu, en reconnaître les limites et la compléter par l'étude histologique (C. E. RUBIN 255).

- La signification de certains des aspects observés ne nous paraît pas absolument évidente.

C'est le cas en particulier des sillons qui délimitent les plages polyédriques de la muqueuse plate "en mosaïque" (Fig. 1 C).

Certes l'explication la plus simple, et probablement la plus conforme à la réalité, est que les plages polyédriques, apparaissant sur les coupes histologiques sous forme de "plateaux" séparées par des dépressions correspondant aux sillons (Fig. 2 B) seraient produits par l'évolution des "bourrelets" de la muqueuse cérébriforme ; ceux-ci s'applatissant et s'élargissant de plus en plus, finiraient par n'être plus représentés que par ces surélévations minimes et très larges.

Si cette hypothèse est exacte, nous avons du mal à comprendre la signification de l'aspect de muqueuse cérébriforme présentant des sillons, plus profonds certes, mais semblant vraiment comparables à ceux de la

muqueuse plate, à tel point qu'on parle, par analogie, de muqueuse cérébriforme avec aspect de mosaïque (BOOTH 30, MONGES 191).

- Les bourrelets de la muqueuse cérébriforme, observée le plus souvent après régime sans gluten, sont de toute évidence l'aboutissement des modifications subies par les villosités qui sont devenues plus larges, moins hautes et plus épaisses. La muqueuse plate et la muqueuse cérébriforme représentent donc deux degrés de sévérité différente d'un même processus pathologique.

- L'examen au microscope électronique à balayage confirme, bien entendu, les observations à la loupe binoculaire, mais permet d'employer des grossissements beaucoup plus élevés (ASQUITH 10, MARSH 181). La présence des sillons de la mosaïque est confirmée. Il est précisé que les plages polyédriques ont des dimensions de 250 à 1 500 microns en moyenne. L'orifice des glandes est bien visible et il est très évident dans certains cas que plusieurs de ces glandes se réunissent en un vestibule unique avant d'atteindre la surface.

Par ailleurs il est confirmé qu'un anneau circulaire formé d'entérocytes entoure parfois les orifices (MARSH 181), comme nous l'avions noté avec la loupe binoculaire. A de plus forts grossissements on peut apprécier la forme de la surface apicale des entérocytes, qui paraît nettement plus bombée que dans l'épithélium normal, et présente des microvillosités dont la forme et la disposition sont souvent considérablement altérées, mais qui conservent un glycocalyx bien développé.

2 - HISTOLOGIE CLASSIQUE

De nombreux travaux ont été consacrés depuis une quinzaine d'années à l'étude histologique de la muqueuse intestinale au cours de la maladie coeliaque. Parmi les principaux auteurs, citons : SCOTT (268), ANDERSON (5), BOGNEL (27), CHELI (43), LAUMONIER (152), PADYKULA (207), ROY-CHOUDHURY (246, 247), C.E. RUBIN (250, 251, 252, 253), W. RUBIN (256, 257, 258), SHINER (277, 282, 283), STEWART (296), STRAUSS (297), THURLBECK (307), YARDLEY (336) et leurs collaborateurs.

L'accord est, ici aussi, pratiquement unanime sur la description des lésions, telles que nous l'avons donnée dans cette étude.

Nous avons comparé (tableau XII) les lésions histologiques, cytologiques en microscopie optique et électronique, et histo-chimiques de nos 15 observations.

Il existe de façon générale une assez bonne corrélation entre le degré de l'atrophie villositaire et les altérations cytologiques, ces dernières étant cependant plus marquées dans les cas de maladie coeliaque que dans les autres affections.

Les altérations histochimiques sont parallèles aux altérations histologiques et cytologiques dans la maladie coeliaque, et dans certaines autres affections. Par contre il existe des discordances nettes dans les observations 9, 13 et 14.

Tableau XII - COMPARAISON DES LESIONS HISTOLOGIQUES, CYTOLOGIQUES ET HISTOCHIMIQUES AVEC LA GRAVITE DU SYNDROME DE MALABSORPTION.
(M.O. = microscopie optique ; M.E. = microscopie électronique ; ST = subtotale ; P = partielle ; 0 = nul ou très minime ; + = léger ; ++ = modéré ; +++ = sévère).

Obs.	Atrophie villositaire	Altérations cytologiques		Altérations histochimiques	Syndrome de malabsorption
		M.O.	M.E.		
1	ST	+++	+++		++
2	ST	+++	+++		+
3	ST	+++	+++	+++	+++
4	ST	+++	+++	+++	+++
5	ST	+++		++	++
6	ST	+++	+++	+++	0
7	ST	+++		+++	+++
8	ST	+++	+++	+++	+++
9	ST	++		0	+++
10	P à ST	+	+	+	+++
11	ST	++	+	+	+++
12	P	+		+	0
13	P	0		0	0
14	P	+		0	++
15	P	+	+	++	+++

3 - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Depuis 1960 un certain nombre d'auteurs ont décrit les altérations ultrastructurales qu'ils ont observées dans la muqueuse intestinale au cours de la maladie coeliaque.

HARTMAN et coll. (120) ont observé des cellules épithéliales complètement dépourvues de microvillosités, mais il est probable qu'il s'agissait au moins en partie d'artéfacts. Les lésions des microvillosités ont été ensuite affirmées sur des documents plus valables par PADYKULA et coll. (207), ASHWORTH et coll. (9), CURRAN et CREAMER (71), ZETTERQVIST

et HENDRIX (338), SHINER et BIRBECK (281), TRIER et coll. (321) et PINK (217) qui décrivaient une réduction du nombre et de taille des microvillosités, mais aussi signalaient leur irrégularité ou leur bifurcation.

Plusieurs auteurs parlent de la présence de "corps denses" en nombre accru dans la partie apicale des cellules absorbantes. Ils les qualifient de granules (PADYKULA 207) ou de corps ressemblant à des lysosomes ("lysosom-like bodies") (TRIER 315, RIECKEN 241).

Les modifications des mitochondries sont également signalées par PADYKULA (207) et CURRAN (71), mais SHINER (278, 279, 280) estime qu'il ne s'agit pas d'une lésion constante. Cet auteur donne au contraire plus de valeur à l'augmentation de taille de l'appareil de Golgi. L'augmentation du nombre des ribosomes a été notée par PADYKULA et coll. (207).

Mais l'étude la plus complète et la plus détaillée a été réalisée par W. RUBIN et coll. (259), qui ont effectivement retrouvé les modifications que nous venons de décrire. Ils ont bien insisté sur les modifications de la disposition spatiale des entérocytes et de leurs organites, sur les altérations du noyau, de la matrice cytoplasmique. Ils ont noté, comme nous l'avons fait dans 2 de nos cas (fig. 6, 7, 8), la présence de grosses vacuoles d'un diamètre pouvant atteindre 7 µ, et dont ils estiment que le contenu est lipidique, ce que nous avons sans doute prouvé en montrant que les vacuoles intracytoplasmiques correspondantes observées en microscopie optique avaient un contenu qui se colorait au Noir Soudan (fig. 23 F). Ces auteurs considèrent ces vacuoles comme le reflet d'un trouble de l'absorption des lipides. Mais ces formations sont différentes des vacuoles observées dans l'abétalipoprotéinémie (DOBBINS 83), qui sont plus grosses, pouvant atteindre 15 µ de diamètre.

CURRAN et CREAMER (71) et SAMLOFF et coll. (264) avaient déjà parlé de telles vacuoles, sans apporter de documents absolument probants.

W. RUBIN (259) étudie également les cellules indifférenciées des glandes peu décrites par ailleurs dans la maladie coeliaque (SHINER 280) et remarque que leur structure est pratiquement normale jusqu'au niveau de la surface de la muqueuse, où les altérations cellulaires apparaissent brusquement. Ceci est en désaccord avec les observations de PADYKULA (207) qui estimait que les cellules de la partie haute des glandes avaient la structure de cellules absorbantes villositaires normales. Ce fait lui donnait un argument supplémentaire pour distinguer ses 3 zones épithéliales (cf. infra).

La fréquence, notée dans notre étude, des prolongements cytoplasmiques des cellules épithéliales traversant la membrane basale pour passer dans le chorion n'a pas été à notre connaissance signalée au cours de la maladie coeliaque. TRIER (321, 316) et MARSH (181) notent que cette possibilité existe à l'état normal, et TONER (309) pense qu'elle est liée à la migration des lymphocytes, mastocytes et éosinophiles qui gagnent ou quittent l'épithélium.

Une étude au microscope électronique à balayage après ablation des cellules épithéliales permet de voir la membrane basale et de mettre en évidence des orifices arrondis de 2 µ de diamètre environ, correspondant aux solutions de continuité de cette membrane en microscopie électronique à transmission. MARSH et coll. (181) ont observé que ces orifices étaient 2 ou 3 fois plus nombreux dans la maladie coeliaque.

Les autres modifications de la membrane basale sont diversement appréciées, certains parlant d'épaississement ou de dépôt de substance homogène et peu opaque aux électrons (CURRAN 71) ou de fibres collagènes, juste sous cette membrane.

Le chorion, au cours de la maladie coeliaque a été peu étudié en microscopie électronique. Seules quelques lignes lui sont consacrées dans des articles étudiant la muqueuse en général (TRIER 321, W. RUBIN 259, CURRAN 71). Si la présence de plasmocytes et de lymphocytes en nombre élevé a été remarquée, on a peu étudié leurs caractères et leurs relations. DEANE (77) l'a bien fait dans la muqueuse normale, mais nous manquons de renseignements sur les muqueuses pathologiques.

Des rapports très étroits entre lymphocytes et macrophages tels que nous en avons observés (fig. 15) ont été décrits par SCHOENBERG (267) dans la rate, avec présence de pont cytoplasmique entre les 2 cellules. SENELAR (273) a également observé de telles continuités cytoplasmiques directes, mais par l'intermédiaire de longs et fins prolongements cytoplasmiques des lymphocytes.

Des cellules d'apparence plasmocytaire possédant des propriétés phagocytaires ont été décrites dans la muqueuse intestinale au cours de la maladie de Whipple (MONGES 192) mais aussi dans le foie (SCHAFFNER 266) au cours de cirrhose.

La cellule d'aspect plasmocytaire à l'intérieur de laquelle nous avons observé de nombreux lysosomes et des vacuoles de pinocytose (fig. 16) n'avait cependant pas de propriétés de phagocytose aussi importantes.

4 - HISTOCHIMIE

L'histochimie de la muqueuse intestinale au cours de la maladie coeliaque a succité de nombreux travaux depuis quelques années (BOGNEL 27, CHELI 45, CRANE 60, FRIC 105, GANTER 109, JOS 140, KLEIN 145, PADYKULA 207, PEARSE 213, PLOSSCOWE 230, RIECKEN 237, 238, SAMLOFF 263, SHEEHY 274, SPIRO 294).

La première étude histochimique importante est celle de PADYKULA et coll. (207) qui parallèlement ont étudié les modifications morphologiques en microscopie optique et électronique. Ces auteurs distinguent 3 zones dans la muqueuse de la maladie coeliaque.

La première zone est la partie inférieure des glandes, qui a un équipement enzymatique très modeste, identique à celui des glandes de la muqueuse normale. La 2ème zone est la partie supérieure des glandes dont les cellules ont, selon ces auteurs des propriétés histochimiques et morphologiques des cellules absorbantes normales. Donc l'épithélium dans cette zone correspondrait d'un point de vue histochimique à l' épithélium d'une villosité normale. La 3ème zone est l'épithélium qui recouvre la surface plate de la muqueuse ; il est fortement basophile et son équipement enzymatique est très perturbé, (sauf en ce qui concerne la phosphatase alcaline). Ces auteurs considèrent donc que les "villosités" dans la maladie coeliaque, sont composées d'un épithélium pratiquement normal qui s'est invaginé à l'intérieur de la muqueuse (zone 2) et d'un épithélium de surface très altéré (zone 3).

Les travaux ultérieurs (PLOSSCOWE 230, FRIC 105, SPIRO 294, SAMLOFF 263, RIECKEN 237, JOS 141, KLEIN 145) ont en général confirmé

la diminution des activités enzymatiques des cellules de l'épithélium de surface. Cependant la majorité des auteurs note qu'il existe une variabilité frappante des modifications cytochimiques. Bien que le déficit enzymatique soit habituel, il peut exister parfois une activité plus élevée de certaines enzymes au niveau de l'épithélium de surface.

RIECKEN et coll. (241) insistent sur les modifications des enzymes lysosomiales dont ils constatent la diminution et la diffusion anormale. Ils en déduisent qu'il existe sans doute des anomalies de la membrane des lysosomes avec libération d'enzymes lytiques dans la cellule. Ces mêmes auteurs ont trouvé dans les cellules de l'épithélium de surface une réaction positive de la thiamine pyrophosphatase, enzyme de l'appareil de Golgi normalement localisée aux seules cellules indifférenciées des glandes.

Dans notre étude nous avons noté la diminution de l'équipement enzymatique, mais aussi son hétérogénéité topographique dans l'épithélium de surface, et le fait que cette diminution n'intéressait pas constamment les mêmes enzymes au même degré. Nous n'avons, par contre, pas noté l'absence de modifications de la phosphatase alcaline que trouve PADYKULA. La modification des enzymes lysosomiales n'était pas plus frappante que celle des autres enzymes.

Quant à la distinction en 3 zones, elle a peu retenu l'attention des différents auteurs. RIECKEN (237) est l'un des seuls auteurs à avoir recherché et confirmé la présence de ces 3 zones.

Mais il constate que l'aspect histochimique de la zone de transition (zone 2) peut également être perturbé, bien qu'à un moindre degré.

Dans notre étude nous avons bien observé plusieurs fois une activité enzymatique de la partie supérieure des glandes, pouvant rappeler celle de l'épithélium villositaire normal. Mais ces observations ont été très inconstantes et variables selon les sujets et selon les enzymes étudiées. De plus il nous a presque toujours semblé que cette activité, lorsqu'elle était présente était nettement diminuée.

La majorité des auteurs que nous avons cités estime qu'il y a une relation entre la sévérité de la lésion cytochimique et le degré d'atrophie villositaire. Nous avons effectivement constaté, comme le montre le tableau XII, que les modifications histochimiques étaient nettement plus sévères lorsque l'atrophie était subtotale que lorsqu'elle était partielle, mais ce fait n'est pas absolu : dans presque tous les cas de maladie coeliaque, présentant donc une atrophie subtotale, on note des altérations histochimiques importantes. Par contre, au cours des 2 atrophies subtotales indiscutables observées en dehors de la maladie coeliaque, les altérations histochimiques étaient légères ou nulles.

Plus qu'au degré d'atrophie, les modifications enzymatiques nous semblent correspondre au degré d'altération cytologique (cf. tableau XII), sans que ce critère soit lui-même absolu.

Par ailleurs, comme le note RIECKEN (238), les altérations enzymatiques qui ont été décrites ne sont pas spécifiques de la maladie coeliaque puisqu'elles peuvent se rencontrer dans d'autres affections entrainant une atrophie villositaire.

Dans le chorion, nous avons observé dans certains cas une augmentation de l'activité de la β glucuronidase, préférentiellement au voisinage de

la partie inférieure des glandes (fig. 23E). Cette enzyme est considérée comme lysosomiale. On pourrait donc s'attendre à trouver une augmentation dans les mêmes régions de la phosphatase acide, autre enzyme des lysosomes, et à rencontrer à ce niveau beaucoup de macrophages, qui sont des cellules possédant de nombreux lysosomes. En fait, si la phosphatase acide était parfois augmentée dans le chorion, ce n'était pas habituellement selon une topographie identique à celle observée pour la β glucuronidase. En outre, tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique, nous n'avons jamais observé d'accumulation de macrophages vers la partie inférieure des glandes. Il existait par contre à ce niveau une population très dense de plasmocytes (fig. 4E et 14) et, à un degré nettement moindre, de lymphocyte. Mais cette population étant à peu près analogue, numériquement et morphologiquement, à celle que l'on observe dans le reste du chorion, nous ne comprenons pas la raison de cette augmentation localisée.

Peut-être la β glucuronidase n'est-elle pas uniquement localisée aux lysosomes. GANTER (109) suggère en effet qu'elle pourrait se trouver également dans le reticulum endoplasmique, (particulièrement abondant dans les plasmocytes). On pourrait en outre penser qu'il existe 2 populations de plasmocytes qui auraient peut-être des fonctions différentes, mais aucun argument ne permet actuellement d'étayer cette hypothèse.

5 - **IMMUNOHISTOCHIMIE** - (CRABBE 54, W. RUBIN 260, SOLTOFT 292, PETTINGALE 215).

Dans la maladie coeliaque de l'adulte non traitée, CRABBE (54) a observé une grande richesse en plasmocytes contenant l'Ig A, mais également une augmentation des plasmocytes contenant l'Ig M. Les plasmocytes contenant l'Ig G paraissaient moins nombreux.

L'évaluation quantitative confirmait la prédominance des plasmocytes Ig A, la densité relativement élevée en plasmocytes Ig M et la légère augmentation des cellules Ig G. Cet auteur signalait en outre que certaines zones du chorion étaient riches en plasmocytes paraissant n'avoir réagi avec aucun immunsérum.

SOLTOFT (292) constate également que la répartition des cellules contenant les différentes classes d'immunoglobulines est significativement modifiée, la proportion des cellules contenant l'Ig M et l'Ig G étant élevée.

PETTINGALE (215) observe une diminution relative des cellules contenant l'Ig A et une inversion du rapport du nombre de cellules contenant l'Ig A et l'Ig M. Il note qu'il existe une corrélation entre le taux d'Ig M sérique et la densité des cellules contenant l'immunoglobuline correspondante.

B - LES AFFECTIONS AUTRES QUE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

1 - **LYMPHOME MEDITERRANEEN** (ou maladie des chaînes lourdes)

Il a été bien étudié par des auteurs français (SELIGMAN 270, 271, 272, LAROCHE 150, 151) qui en ont bien décrit les anomalies immunochimiques (absence des chaînes légères et anomalie de l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde α).

Notre cas est tout à fait comparable à ceux qui ont été décrits, aussi bien sur le plan clinique et biologique que sur le plan histologique. Nous avons commencé avec un certain succès pour le moment le traitement antibiotique préconisé par ROGE, DRUET et MARCHE (245) et qui a semblé leur donner satisfaction, avec déjà un certain recul.

D'autres auteurs ont décrit, surtout en Israël, des "lymphomes abdominaux", forme voisine sinon identique de lymphome (RAMOT 235, DUTZ 89), mais certains pensent que l'anomalie de l'immunoglobuline A n'est pas le trait essentiel de cette affection (C.E. RUBIN).

2 - HYPOGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE

Elle fait l'objet de plusieurs travaux (ALLEN 2, COLLINS 51, CRABBE 55, EIDELMAN 91, HADCHOUEL 116, Mc CARTHY 163, SWIFT 300). La description des lésions histologiques est analogue, bien que fréquemment l'aspect réalisé soit celui d'une atrophie villositaire franche. L'hyperplasie nodulaire lymphoïde est souvent notée. AMENT et RUBIN (4) insistent sur l'importance de l'infestation par les lamblias et l'efficacité spectaculaire, selon eux, du Flagyl qui, supprimant la parasitose, a ramené la muqueuse intestinale à la normale dans tous les cas.

On a également décrit des anomalies villositaires en cas de déficit isolé en IgA (CRABBE 59, MODIGLIANI 189).

3 - ILEITE STENOSANTE PLURIFOCALE

C'est une affection "non spécifique" dont l'origine est inconnue. Plusieurs cas d'entérite sténosante ulcéreuse plurifocale (DEBRAY 78) ou d'affections voisines (sténoses multiples du jéjunum -SCHOESMITH 284-, jéjunite ulcéreuse avec sténose -HINDLE 126-, iléojéjunite ulcérative non granulomateuse -COLLINS 51-) ont été décrits. L'atrophie villositaire n'est pas constante, mais a été rapportée par COLLINS et ISSELBACHER (51). Dans notre cas, les lésions villositaires les plus sévères prédominaient au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, alors qu'au niveau des sténoses, il n'existait que des lésions moins importantes et dispersées.

4 - DERMATITE HERPETIFORME DE DURHING-BROCQ

Il s'agit d'une dermatose bulleuse au cours de laquelle on observe fréquemment une atrophie villositaire, (MARKS 178, 180, SHUSTER 289, FRASER 101, BROW 33, FRY106, VAN TONGEREN323), souvent subtotale, ayant toutes les caractéristiques histologiques de la maladie coeliaque de l'adulte (BROW 33).

Comme il est apparu en outre que cette atrophie villositaire régressait grâce au régime sans gluten (MARKS et WHITTLE 179, WEINSTEIN 329), certains tendent à penser qu'il s'agit d'une maladie coeliaque "concommitente" à la dermatite herpétiforme (C.E. RUBIN 255).

Il n'existe parfois qu'une atrophie villositaire partielle, et les lésions sont parfois très dispersées. Mais à condition de multiplier les prélèvements, il est presque toujours possible de trouver des anomalies de la muqueuse (BROW 33).

Ces altérations histologiques ne s'accompagnent pas, le plus souvent, de syndrome de malabsorption clinique ou biologique sévère.

Dans notre cas, il s'agissait d'une atrophie villositaire partielle (fig. 3E) présente, de façon homogène, sur tous les prélèvements que nous avons effectués.

5 - PSORIARIS

La présence d'anomalies de la muqueuse de l'intestin grêle au cours de cette affection cutanée, a fait l'objet de controverses parfois passionnées, et le problème de leur réalité n'est pas encore complètement résolu.

En effet SHUSTER, WATSON et MARKS (290) ont décrit des modifications de la surface de la muqueuse intestinale observée à la loupe binoculaire. Ils avaient remarqué, statistiquement, dans cette affection, une augmentation du nombre des biopsies présentant des "circonvolutions" (présence de feuilles très larges, faisant sur leur trajet au moins 2 angles inférieurs à 90°, ce qui, à notre avis, ne suffit pas à définir la muqueuse cérébriforme car il manque les notions d'épaississement et de raccourcissement). De plus, leur étude ne comportait pas de critères histologiques, absolument indispensables pour affirmer des altérations de la muqueuse.

SMADJA, LEVY, THOMAS et CAROLI ont publié en 1968 2 cas d'atrophie villositaire subtotale, avec une étude histologique probante, au cours de psoriasis (285).

Mais l'année suivante MARKS et SHUSTER (177), reprenant leur étude sur un plus grand nombre de cas et la comparant à des sujets témoins de la région de Newcastle où ils exercent, trouvent, avec leurs critères purement stéréoscopiques, la même proportion de muqueuses présentant des circonvolutions chez les sujets témoins que chez les malades porteurs de psoriasis.

Tout récemment BARRY (19) puis READ et WARIN (236) ont à nouveau étudié la muqueuse intestinale au cours du psoriasis en la comparant à celle de sujets normaux et de sujets autopsiés. Ces derniers, malheureusement toujours sans documents histologiques, trouvent que l'aspect de la muqueuse jéjunale des sujets présentant un psoriasis étendu différait significativement de celle des sujets témoins. Cependant ils observent les mêmes modifications chez les sujets malades depuis longtemps et perdant du poids pour des raisons autres que le psoriasis.

THEMAN et coll. (305) donnent pour leur part une étude, portant sur 10 cas de psoriasis, de la muqueuse de l'intestin grêle en microscopie optique et électronique. Ils notent en microscopie optique une atrophie villositaire partielle dans 4 cas sur 10, la muqueuse étant normale dans les 6 autres cas. Ils ne donnent cependant aucun de leurs critères d'appréciation et aucune mensuration. Ils signalent une diminution de la hauteur des entérocytes dans 3 cas et une infiltration plasmocytaire modérée dans 2 cas.

Ils décrivent en microscopie électronique diverses modifications, notamment: augmentation du nombre des lysosomes, distension du réticulum endoplasmique, vacuolisation cytoplasmique, gonflement, amputation et raccourcissement de microvillosités, importantes surtout lorsqu'existaient des altérations en microscopie optique, mais également présentes dans tous les autres cas. Ils considèrent donc ces altérations comme spécifiques, ce qui nous semble sans doute abusif.

6 - ENTERITE ACTINIQUE TARDIVE

Il est bien connu que la radiothérapie prolongée détermine des lésions de la muqueuse de l'intestin grêle (TRIER et BROWNING 318, WIERNIK 333).

Mais parfois les lésions n'apparaissent que tardivement, justifiant l'appellation que nous avons employée pour qualifier l'affection de notre malade (obs. 14) en nous inspirant de celle de BARBIER (16) ("iléite actinique sténosante tardive"). Cet auteur décrit des lésions d'atrophie villositaire subtotale mais sans augmentation de la couche des glandes ; il semble donc s'agir d'une atrophie vraie, de type hyporégénératif (cf. 3e partie chap. I).

Dans notre cas, l'atrophie villositaire était partielle et la hauteur de la couche des glandes variable selon les prélèvements (fig. 3D).

7 - NOTRE DERNIERE OBSERVATION (obs. 15).

Nous avons constaté qu'après 1 an de régime sans gluten prescrit devant l'absence d'étiologie précise, étaient apparues des villosités géantes de 1 mm de long en moyenne, dont certaines présentaient en outre de curieuses anomalies morphologiques (fig. 1F).

Il a été noté des villosités géantes dans l'histoplasmose (BANK 15), mais rien ne nous permet actuellement de porter ce diagnostic chez notre malade.

II - CORRELATIONS ENTRE LA GRAVITE DES LESIONS DE LA MUQUEUSE ET LE SYNDROME DE MALABSORPTION

Le tableau XII (p.188) compare les lésions histologiques, cytochimiques et histochimiques avec la gravité du syndrome de malabsorption. Il montre bien que s'il existe parfois un parallélisme net entre ces 2 facteurs, bien souvent il n'est pas possible d'établir de relation précise entre eux. Ceci est particulièrement frappant pour les observations 2 et 6 où les lésions observées sur les prélèvements biopsiques étaient majeures et où il n'existait que peu ou pas de malabsorption, et dans les observations 10, 11 et 15 où l'on observe le phénomène inverse.

Ces faits ont été déjà remarqués par divers auteurs, notamment SAMLOFF et coll. (264), NUSSLE et coll. (199), MANN et coll. (173).

L'explication est certainement fournie, au moins en partie par le fait que lorsque les biopsies ne sont pratiquées qu'au niveau du grêle proximal, il n'est pas possible de connaître l'état de la muqueuse de toute la longueur de l'intestin grêle.

Or les lésions ne sont pas identiques à tous les niveaux. Dans la maladie coeliaque en particulier, elles prédominent dans la partie haute de l'intestin grêle et vont souvent en diminuant vers la partie basse (STEWART 296, Mc CARTHY 164, Mc DONALD 165, BOOTH 30). Ainsi lorsque la lésion, même sévère est peu étendue, le reste de l'intestin grêle peut suffir

à assurer une absorption satisfaisante. Au contraire lorsque les lésions sont diffuses, les symptômes cliniques et biologiques sont souvent sévères (DHUMEAUX 81, BOGNEL 26).

Ceci montre bien l'intérêt des biopsies étagées, pratiquées à tous les niveaux de l'intestin grêle. Elles sont malheureusement difficiles à obtenir, à cause de la lenteur de la progression des sondes (cf. 1ère partie).

III - HYPOTHESES PATHOGENIQUES

La pathogénie n'est pas connue avec précision et de nombreuses discussions persistent. Nous nous contenterons d'évoquer les principales hypothèses.

Trois théories principales ont été proposées (W. RUBIN 257). La première suggère que l'atrophie n'est pas réelle mais seulement apparente ; les villosités adjacentes seraient simplement rapprochées, sur toute la longueur de leurs faces latérales, par l'oedème et l'infiltrat inflammatoire du chorion. Ce phénomène expliquerait les 3 zones observées par PADYKULA dans l'épithélium de la muqueuse plate, la partie supérieure des "glandes" correspondant aux faces latérales de villosités accolées. Mais W. RUBIN et coll. (259) estiment que les cellules de cette zone sont de type glandulaire et non villositaire.

La deuxième théorie suggère que l'atrophie des villosités résulte d'un arrêt des mitoses des cellules ou de la maturation des cellules indifférenciées des glandes (C.E. RUBIN 251, CREAMER 64, SHINER 281).

Une atrophie villositaire a pu être produite chez l'homme par des inhibiteurs de la mitose (TRIER 318).

Ce mécanisme est peut-être en cause dans les atrophies de type hyporégénératif (cf. 3e partie chap. I) mais dans les autres types d'atrophie (hyperrégénératifs) et en particulier dans la maladie coeliaque, il n'y a pas d'arrêt des mitoses ni de la maturation cellulaire.

La troisième théorie est vraisemblablement celle qui se rapproche le plus de la réalité au cours de la maladie coeliaque. L'atrophie des villosités résulterait d'une diminution de la durée de vie des cellules épithéliales matures, qui n'est pas suffisamment compensée par une augmentation du taux de multiplication cellulaire dans les glandes qui ont une hauteur augmentée (THURLBECK 307, PADYKULA 207, ASHWORTH 8, CREAMER 68).

Ce processus a été comparé à celui des anémies hémolytiques, la réduction du nombre des cellules absorbantes couvrant la surface de la muqueuse correspondant à une diminution du nombre des globules rouges et l'allongement des cryptes, avec accroissement du nombre des cellules indifférenciées et des mitoses, à une hyperplasie de la moelle osseuse (BOOTH 29).

Les études de LOEHRY et CREAMER (162) à la loupe binoculaire sur des muqueuses dont l'épithélium s'est autolysé ont permis de rattacher l'augmentation de ce "turn-over" aux modifications morphologiques observées.

Les "crêtes intervillositaires" (cf. 2e partie chap. II), tendent à s'hypertrophier, du fait de l'augmentation de la migration cellulaire. Cette hypertrophie, associée à la diminution progressive de la hauteur des villosités, aboutit bientôt à l'aspect de bourrelets de la muqueuse cérébriforme puis à l'aspect de muqueuse plate.

Ce mécanisme semble confirmé par les observations au microscope électronique à balayage (MARSH 181).

Le mécanisme de l'action toxique du gluten reste à définir : on a évoqué un déficit héréditaire en peptidase mais on n'a jamais pu le mettre en évidence. Les modifications immunohistochimiques suggèrent que le mécanisme pathogénique est immunologique, mais les études immunologiques cherchant à mettre en évidence des immunoglobulines dirigées contre la gliadine (W. RUBIN 260), qui est le peptide du gluten responsable des lésions, ont échoué.

L'infiltration de l'épithélium de surface par de nombreux lymphocytes peut faire penser qu'ils jouent un rôle dans la pathogénie.

Il est enfin possible que la gliadine exerce directement son action toxique sur les cellules épithéliales.

IV - SIGNIFICATION ET SPECIFICITE DES ATROPHIES VILLOSITAIRES

A - L'ATROPHIE VILLOSITAIRE SUBTOTALE

Elle a été pendant plusieurs années considérée comme "probablement pathognomonique" de la maladie coeliaque (C.E. RUBIN 251), du moins sous nos climats, car il était déjà bien établi qu'on pouvait l'observer aussi dans la sprue tropicale (BAKER 14, SWANSON 298). Mais bientôt cette lésion fut observée dans diverses autres affections extrêmement variées. Outre celle dont nous venons de parler dans la discussion de nos cas (cf. paragraphe I), citons : l'hépatite virale (ASTALDI 7), diverses maladies du collagène (TOIVONEN 308), le kwashiorkor (STANFIELD 295), le diabète sucré (VINNICK 325), la colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique) (SALEM 262), une dénutrition sévère (PITTMAN 219).

HINDLE et CREAMER (126) après avoir fait une revue de la littérature rapportent, outre les cas déjà cités, des observations de malabsorption avec muqueuse plate dans des cas de pancréatite chronique, de tuberculose, intestinale ou non, de sarcoïdose. Ils signalent avoir observé une muqueuse plate après gastrectomie. (Divers travaux ont été également consacrés aux altérations de la muqueuse chez les gastrectonisés, -notamment SCOTT 268 et plus récemment Mc KAY 168-. Ces derniers auteurs estiment que la gastrectomie ne produit pas par elle-même de lésions des cellules absorbantes).

D'autre part une muqueuse plate a également été produite expérimentalement (WILLIAMS 334, TOWNLEY 312) ou sous l'effet de certains médicaments M.E.R. 29, (Mc PHERSON 171) ou colchicine (CLARK 48) par exemple.

Les rapports entre atrophie villositaire et affection maligne (adénocarcinome, sarcome, lymphome, réticuloses malignes) ont fait l'objet de

nombreux travaux (HARRIS 119, CREAMER 66, CAROLI 38, BRUNT 36, BARRET 18). Ces rapports peuvent être difficiles à préciser. Il est en effet bien souvent délicat de déterminer si l'atrophie villositaire préexistait à l'affection maligne dont elle aurait "fait le lit", ou si c'est cette dernière qui est responsable des altérations de la muqueuse intestinale, qui ne seraient alors que secondaires.

Il est cependant acquis que la maladie coeliaque favorise le développement d'affections malignes de l'intestin grêle.

Cette grande hétérogénéité des étiologies de l'atrophie villositaire subtotale a conduit HINDLE et CREAMER (126) à proposer la distinction entre syndromes coeliaques primitifs où aucune affection ne peut être tenue pour responsable de l'atrophie villositaire et syndromes coeliaques secondaires où une cause précise est trouvée, expliquant l'atrophie.

Selon ces auteurs la proportion de réponses favorables au régime sans gluten est analogue dans les 2 groupes.

Cette distinction est rejetée par C.E. RUBIN et coll. (255, 330) qui insistent sur la nécessité de critères parfaitement définis, en ne se contentant pas d'un examen à la loupe binoculaire, et en utilisant une technique histologique parfaite.

Ces auteurs proposent d'employer le terme de sprue coeliaque pour désigner la maladie coeliaque et d'exiger 2 critères diagnostiques : la présence d'une muqueuse plate caractéristique au niveau de l'intestin proximal et la réponse favorable au régime sans gluten, suivi de façon scrupuleuse.

D'autre part ces auteurs considèrent que l'on peut classer les causes des muqueuses plates en 2 groupes :

1. Muqueuses plates comportant des caractères histologiques spécifiques :
   - Sprue hypogammaglobulinémique, avec absence de plasmocytes sécrétant l'IgA ;
   - Syndrome de Zollinger Ellison, où une muqueuse plate peut se rencontrer, mais de façon très localisée, d'autres prélèvements montrant des villosités normales ;
   - Gastroentérite à éosinophiles, où la plupart des prélèvements sont cependant normaux, et où on trouve une infiltration à polynucléaires éosinophiles ;
   - Lymphome intestinal primitif, avec des anomalies villositaires variables et des cellules lymphoïdes malignes sur de nombreuses biopsies ;
   - Maladie de Whipple, où le chorion est bourré de macrophages P.A.S. positifs. La muqueuse y est rarement plate. (Dans les 2 cas que nous avons personnellement observés, elle présentait des villosités en forme de feuilles épaisses.

2. Muqueuses plates comportant des caractères histologiques identiques, ne permettant pas de les distinguer :
   - Sprue coeliaque ;
   - Dermatite herpétiforme ;

- Sprue tropicale ;
- Kwashiorkor ;
- "Unclassified sprue" ;
- "Collagenous sprue".

L' "unclassified sprue" correspond à un syndrome de malabsorption avec muqueuse plate à caractères histologiques identiques à ceux de la sprue coeliaque mais qui ne régresse pas avec un régime sans gluten.

La "collagenous sprue" (WEINSTEIN 331) a presque tous les caractères de la maladie coeliaque ; mais elle ne réagit pas favorablement au régime sans gluten et on observe dans le chorion un matériel éosinophile de nature collagène. L'évolution a été mortelle dans le cas observé.

Nous constatons donc qu'il n'est pas aisé de classer les muqueuses plates de façon simple. La classification de C.E. RUBIN a le mérite de se baser sur des notions pratiques. Mais il semble qu'il ne peut s'agir que d'une classification temporaire (ses auteurs ont déjà été amenés à la modifier à mesure que de nouvelles catégories étaient découvertes). Ils viennent tout récemment de trouver une autre cause de muqueuse plate : une intolérance à une protéine du soja (AMENT 3). Il est vraisemblable que seule la découverte de la pathogénie exacte des modifications de la muqueuse pourra permettre une classification satisfaisante.

B - L'ATROPHIE VILLOSITAIRE PARTIELLE

On peut dire qu'elle n'a aucune spécificité. Elle a été décrite dans plus de 40 affections. Certes elle est habituelle au cours de l'amélioration des lésions de la muqueuse de la maladie coeliaque grâce au régime sans gluten (fig. 1 D et 2 D), mais elle peut s'observer également dans les mêmes affections que la muqueuse plate, et dans celles dont nous avons parlé lors de la discussion de nos résultats (cf. paragraphe I).

En outre, elle a été aussi décrite dans des affections aussi variées que l'insuffisance rénale chronique, l'hyperthyroïdie et diverses dermatoses dont l'acné rosacée et l'eczéma (MARKS 177, MATUCHANSKY 184).

CONCLUSION

CONCLUSION

Après avoir rappelé les principales caractéristiques de la muqueuse intestinale normale, nous avons étudié les biopsies de l'intestin grêle obtenues pour la plupart par voie perorale chez 15 sujets adultes présentant une atrophie des villosités.

8 d'entre eux étaient atteints de maladie coeliaque et 6 autres d'affections variées (lymphome méditerranéen, hypogammaglobulinémie congénitale, iléite sténosante plurifocale, dermatite herpétiforme de DUHRING - BROCQ, psoriasis, entérite actinique tardive). Enfin chez le dernier sujet, aucune étiologie précise n'a pu être trouvée.

Selon l'importance du raccourcissement villositaire, on peut distinguer l'atrophie subtotale et l'atrophie partielle.

Dans le premier cas les villosités ont pratiquement disparu et la surface de la muqueuse observée à la loupe binoculaire est plate.

Dans le deuxième cas, la diminution du relief villositaire est moins sévère : la surface de la muqueuse prend un aspect cérébriforme. Elle est en effet parcourue de bourrelets sinueux, rappelant les circonvolutions cérébrales. La section de ces bourrelets apparaît sur les coupes histologiques, sous la forme de villosités larges et raccourcies.

Au cours de la maladie coeliaque de l'adulte non traitée la lésion histologique habituelle est l'atrophie villositaire subtotale, qui s' accompagne d'une augmentation de hauteur de la couche des glandes de Lieberkühn, d'une importante infiltration du chorion par des plasmocytes et des lymphocytes, et d'altérations sévères de l'épithélium recouvrant la surface de la muqueuse.

L'étude au microscope électronique a permis de préciser les modifications ultrastructurales correspondantes. Celles-ci portent surtout sur le pôle apical des cellules absorbantes dont les microvillosités sont considérablement altérées, mais peuvent aussi concerner la totalité des constituants de la cellule. A l'intérieur de l'épithélium se trouvent des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes. Leur migration provoque des solutions de continuité de la membrane basale par lesquelles peuvent venir s'engager, en direction du chorion, des prolongements cytoplasmiques de cellules épithéliales. Le chorion, très riche en plasmocytes, contient aussi de nombreux lymphocytes, qui présentent souvent des contacts étroits avec les macrophages. Nous avons observé deux de ces cellules étroitement accolées qui présentaient vraisemblablement entre elles une communication cytoplasmique directe.

L'étude histochimique de la muqueuse montre que l'activité des différentes enzymes des cellules absorbantes est diminuée et irrégulièrement

répartie dans l'épithélium de surface. Dans le chorion nous avons noté, dans certains cas, une augmentation de l'activité d'enzymes considérées comme lysosomiales, notamment de la β -glucuronidase.

Le régime sans gluten a un effet spectaculaire au cours de la maladie cœliaque : on peut observer parfois une restauration presque complète de l'aspect normal stéréoscopique, histologique, ultrastructural et histochimique de la muqueuse. Mais cette restauration, qui débute en général par la reconstitution de l'équipement enzymatique, demande souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois et n'est pas constamment aussi satisfaisante chez tous les sujets.

L'étude de la muqueuse de l'intestin grêle dans d'autres affections donne des résultats plus variables. En effet si l'on peut observer une atrophie villositaire subtotale, bien souvent il s'agit seulement d'une atrophie partielle. Même dans le premier cas, les altérations cytologiques sont habituellement moins importantes que dans la maladie coeliaque, en microscopie électronique comme en microscopie optique. Les modifications histochimiques sont également moins marquées.

L'immunohistochimie nous a apporté des résultats très intéressants dans l'étude du lymphome méditerranéen (ou maladie des chaines lourdes) et l'hypogammaglobulinémie congénitale. Dans le premier cas elle a permis de confirmer des modifications de l'immunoglobuline A par l'étude de la fluorescence des cellules du chorion, après incubation avec les sérums anti-chaine lourde α et anti-chaines légères. Dans le deuxième cas elle a mis en évidence l'extrême rareté des plasmocytes contenant les différentes classes d'immunoglobulines.

Quels que soient l'affection en cause et le degré de l'atrophie villositaire; il n'existe pas de relation constante entre la gravité des lésions histologiques ultrastructurales et histochimiques d'une part et l'importance du syndrome de malabsorption d'autre part. En effet les biopsies n'explorent qu'une partie minime de la surface de l'intestin grêle et il peut exister des variations considérables dans l'étendue des lésions le long de cet organe.

Il ressort en outre de cette étude, en accord avec les données de la littérature, que l'atrophie villositaire n'a pas une signification univoque. En effet chez l'adulte, l'atrophie subtotale s'observe essentiellement au cours de la maladie coeliaque. Elle en est un des principaux critères diagnostiques mais elle n'est pas pathognomonique car elle peut se rencontrer dans plusieurs autres affections. L'atrophie partielle est encore moins spécifique et peut s'observer au cours d'états pathologiques extrêmement variés.

La pathogénie des atrophies villositaires reste obscure. Le rôle du gluten est certain au cours de la maladie coeliaque mais discuté dans les autres affections. De plus aucune théorie invoquant une action toxique directe, un déficit enzymatique ou des phénomènes immunitaires n'a réussi jusqu'à présent à expliquer le mécanisme exact des altérations que cette substance produit sur la muqueuse de l'intestin grêle.

De nombreuses études histochimiques, biochimiques et immunologiques sont actuellement en cours et il est probable qu'elles aboutiront bientôt à combler certaines des profondes lacunes de nos connaissances sur les atrophies villositaires.

Lu et approuvé,
Le Président du Jury
Pr. H. MONGES

Vu : Marseille le
Le Doyen
Pr. H. ROUX

BLIBLIOGRAPHIE

1.- ADAMS F. - The extant works of ARETAEUS, the Cappadocian. London, Sydenham Society, 1856, p. 350.

2 - ALLEN G.E., HADDEN D.R. - Congenital hypogammaglobulinemia with steatorrhea in two adult brothers. Br. Med. J., 1964, *2*, 486.

3.- AMENT M.E., RUBIN C.E. - Soy protein - another cause of the flat intestinal lesion. Gastroenterology, 1972, *62*, 227.

4.- AMENT M.E., RUBIN C.E. - Relation of Giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. Gastroenterology, 1972, *62*, 216.

5.- ANDERSON C.M. - Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a glutenfree diet. Arch. Dis. Child., 1960, *35*, 419.

6.- ANDERSON C.M. - TOWNLEY R.R.W. - The effects of a gluten free diet on intestinal histology in coeliac disease. In : Intestinal biopsy, Ciba foundation Study Group. 14, London, Churchill, 1962, p. 39.

7.- ASTALDI G., GRANDINI U., POGGI C., STROSSELLI E. - Intestinal biopsy in acute hepatitis. Amer. J. Dig. Dis., 1964, *9*, 237.

8.- ASHWORTH C.T., CHEARS W.C. Jr. - Follow up of intestinal biopsy in nontropical sprue after gluten-free diet and remission. Fed. Proc. 1962, *21*, 880.

9.- ASHWORTH C.T., CHEARS W.C. Jr., SANDERS E., PEARCE M.B. - Nontropical sprue : fine structure of the intestinal epithelial lesion. Arch. Path., 1961, *71*, 13.

10.- ASQUITH P., JOHNSON A.G., COOKE W.T. - Scanning electron microscopy of normal and celiac jejunal mucosa. Amer. J. Digest, Dis., 1970, *15*, 511

11.- ASTALDI G., CONRAD M.E., AIRO R. - Mast cells in the normal human jejunum : a comparison with specimens obtained during infectious hepatitis . Amer. J. Digest. Dis., 1966, *11*, 53.

12.- ASTALDI G., STROSSELLI E. - Biopsy of normal intestine. Am. J. Digest. Dis., 1960, *5*, 175.

13.- BAHR P.H.,- Report on researches on sprue in Ceylan, 1912-1914. London, Cambridge, 1915, p. 63.

14.- BAKER S.J., IGNATIUS M., NATHAN V.I., VAISH S.K. , CHACKO C.C. - Intestinal biopsy in tropical sprue. In : Intestinal Biopsy, Ciba Foundation Study Group 14., London, Churchill, 1962, p. 24.

15.- BANK S. - Histoplasmosis of the small bowel with «giant» intestinal villi and secondary protein-losing., Amer. J. Med., 1965, *39*, 492.

16.- BARBIER P. - L'iléite actinique sténosante tardive. Acta Gastroenterol. Belgica, 1970, *33*, 244.

17.- BARKA T. - Cellular localisation of acid phosphatase activity. J. Histochem. Cytochem., 1962, *10*, 231.

18.- BARRET G.M. - Coeliac disease and malignant change. Lancet, 1964, *1*, 723.

19.- BARRY R.M. - Small bowel mucosal changes in psoriasis. Gut, 1971, *12*, 495.

20.- BARNETT H.S. - Morphological aspects of extracellular polysaccharides. J. Histochem. Cytochem., 1963, *11*, 14.

21.- BERG G.G., CHAPMAN B. - The sodium and potassium activated ATPase of intestinal epithelium. I. Location of enzymatic activity in the cell. J. Cellular comp. Physiol., 1965, *65*, 361.

22.- BERG N.O., DAHLQUIST A., LINDBERG T., NORDEN A. - Intestinal dipeptidases and disaccharidases in celiac disease in adults. Gastroenterology, 1970, *59*, 575.

23.- BERMAN L. - Lymphocytes and macrophages in vitro. Their activities in relation to functions of small lymphocytes. Lab. Invest., 1966, *15*, 1084.

24.- BERTALANFFY F.D., NAGY K. - The mitotic activity and renewal rate of human duodenal epithelium. Anat. Record, 1958, *130*, 271.

25.- BLEIBERG H., MAINGUET P., VANDENHENDE J., GALAND P. - Mesure autoradiographique de la prolifération cellulaire à différents niveaux du tractus digestif normal et pathologique. Rev. Eur. Et. Clin. Biol., 1971, *16*, 233.

26.- BOGNEL C., BERNIER J.J. - Etude anatomo-pathologique de sept cas d'atrophies diffuses du grêle. Sem. Hop. Paris, 1967, *51*, 3235.

27.- BOGNEL J.L., BOGNEL C., BERNIER J.J. - Etude histo-enzymologique de 3 cas d'atrophie intestinale. Sem. Hop. Paris, 1967, *51*, 3242.

28.- BOLT R.J., Mc COOL S., STANDAERT L. - Histochemical studies of the small bowel mucosa. Acta Gastroenterol. Belg., 1964, *24*, 71.

29.- BOOTH C.C. - The enterocyte in coeliac disease. Brit. Med. J. 1970, *3*, 725. et 1970, *4*, 14.

30.- BOOTH C.C., STEWARD J.S., HOLMES R., BRACKENBURY W. - Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa. In : Intestinal Biopsy, Ciba Foundation Study Group 14, London, Churchill, 1962, p. 2.

31.- BRANDBORG L.L., RUBIN C.E., QUINTON W.E. - A multipurpose instrument for succion biopsy of the oesophagus, stomach, small bowel and colon. Gastroenterology, 1959, *37*, 1.

32.- BRANDT P.W., - Consideration of the extraneous coat on the plasma membrane. Circulation, 1962, *26*, 1075.

33.- BROW J.R., PARKER F., WEINSTEIN W.N., RUBIN C.E. - The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. Gastroenterology, 1971, *60*, 355.

34.- BROWN A.L. Jr. - Microvilli of the human jejunal epithelial cell. J.Cell. Biol., 1962, *12*, 623.

35.- BRUNSER O, LUFT J.H. - Fine structure of the apex of absorptive cells from rat small intestive. J.Ultrastructure Research, 1970, *31*, 291.

36.- BRUNT P., SIRCUS W., MACLEAN N. - Neoplasia and the coeliac syndrome in adults. Lancet, 1969, *1*, 7587.

37.- BULL D.M., TOMASI T.B. Jr. - Deficiency of immunoglobulin A in intestinal diseases. Gastroenterology, 1968, *54*, 313.

38.- CAROLI J., BOCQUET I., HUET P., DHUMEAUX D. - Malabsorption et tumeurs malignes. R.M.F., 1970, *45*, 119.

39.- CARREY J.B. - A simplified gastrointestinal biopsy capsule. Gastroenterology, 1964, *46*, 550.

40.- CAVALHEIRA A.F., WELSCH U., PEARSE A.G.E. - Cytochemical and ultrastructure observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastro intestinal tract in mammals and their place in the APUD series polypeptide - secreting cells. Histochemie, 1968, *14*, 33.

41.- CERF M., APFELBAUM M., TREMOLIERES J., DEBRAY Ch. - Syndrome d'atrophie du grêle et son traitement diététique. Rev. Prat., 1972, *22*, 775.

42.- CHAMLIAN A., LAFON J., AUTARD A.M., DELMONT J., MONGES H., - Données sur l'histoenzymologie de la muqueuse jéjunale chez l'homme. Marseille Médical, 1970, *107*, 1.

43.- CHELI R., CELLE G., DODERO M. - Erfahrungen mit einem neuen instrument für Dünndarmbiopsie. Gastroenterologia, 1961, *96*, 143.

44.- CHELI R., DODERO M., CELLE G. - A new biopsy tube for the small intestine. Experientia, 1961, *17*, 239.

45.- CHELI R., DODERO M., CELLE G. - Recherches histochimiques sur la muqueuse jéjunale prélevée par biopsie chez les sujets normaux et dans la sprue non tropicale. Acta Gastroenterologica Belgica, 1964, *27*, 531.

46.- CHENG H., MERZEL J., LEBLOND C.P. - Renewal of Paneth cells in the small intestine of the mouse. Am. J. Anat., 1969, *126*, 507.

47.- CHEVREMONT M.,- Notions de cytologie et histologie, Liège, Desoer, 1966.

48.- CLARK P.A., HARLAND W.A. - Experimental malabsorption with jejunal atrophy induced by colchicine. Brit. J. Exp. Path., 1963, *44*, 520.

49.- CLARK S.L. - The localization of alkaline phosphatase in tissues of mice using the electron microscope. Am. J. Anat., 1961, *109*, 57.

50.- COCCO A.E., DOHRMANN M.J., HENDRIX T.R. - Reconstruction of normal jejunal biopsies. Three dimensional histology. Gastroenterology, 1966, *51*, 24.

51.- COLLINS J.R., ISSELBACHER K.J. - The occurence of severe small intestinal mucosal damage in conditions other than celiac disease. Gastroenterology, 1965, *49*, 425.

52.- CORVALHEIRA A.F., WELSCH U., PEARSE A.G.E. - Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastro-intestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide-secreting cells. Histochemie, 1968, *14*, 33.

53.- COUGARD A., CHAMLIAN A., MONGES H. - Les aspects de la muqueuse de l'intestin grêle observée à la loupe binoculaire. Ann. Gastroentérol. Hépat., 1971, *7*, 479.

54.- CRABBE P.A. - Signification du tissu lymphoïde des muqueuses digestives. Thèse. Bruxelles, Arscia et Paris, Maloine, 1967.

55.- CRABBE P.A. - La muqueuse gastro-intestinale : un organe lymphoïde. Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1969, *44*, 161.

56.- CRABBE P.A., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F. - The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gamma A immunoglobulin. Lab. Invest., 1965, *14*, 235.

57.- CRABBE P.A., HEREMANS J.F. - Etude immunohistochimique des plasmocytes de la muqueuse intestinale humaine normale. Rev. Franc. Et. Clin. Biol., 1966, *11*, 484.

58. CRABBE P.A., HEREMANS J.F. - The distribution of immunoglobulin containing cells along the human gastro-intestinal tract. Gastroenterology, 1966,, *51*, 305.

59.- CRABBE P.A., HEREMANS J.F. - Selective Iga deficiency with steatorrhoea, a new syndrome. Amer. J. Med., 1967, *42*, 319.

60.- CRANE R.K. - Enzymes and malabsorption : a concept of brush border membrane disease. Gastroenterology, 1966, *50*, 254.

61.- CRANE R.K. - Structural and functional organization of an epithelial cell brush border. Symp. Int. Soc. Cell. Biol., 1966, *5*, 71.

62.- CRANE R.K. - Structural and functional organization of an epithelial cell brush border. In : Intracellular Transport. (Symposia of the international Society for cell biology, Vol. V), New York, Academic Press, 1967, p. 71.

63.- CRANE R.K. - A concept of the digestive absorptive surface of the small intestine. In : Handbook of physiology Sect. 6, Alimentary Canal, Vol. V, Washington D.C., American physiological Society, 1968, p. 2536.

64.- CREAMER B.- Dynamics of the mucosa of the small intestine in idiopathic steatorrhea. Gut., 1962, *3*, 295.

65.- CREAMER B. - Variations in small intestinal villous shape and mucosal dynamics. Brit. Med. J., 1964, *2*, 1371.

66.- CREAMER B. - Malignancy and the small intestinal mucosa. Brit. Med. J., 1964, *2*, 1435.

67.- CREAMER B. - Turnover of the epithelium of the small intestine. Brit. Med. Bull., 1967, *23*, 226.

68.- CREAMER B. - The significance of cell turnover. In : Malabsorption. Girwood R.H. and Smith A.N., Edinburgh, University Press, 1969, p. 183.

69.- CREAMER B., LEPPARD P. - Post - mortem examination of a small intestine in the coeliac syndrome. Gut, 1965, *6*, 466.

70.- CROSBY W.H., KUGLER H.W. - Intraluminal biopsy of the small intestine. Am. J. Digest. Dis., 1957, *2*, 236.

71.- CURRAN R.C., CREAMER B. - Ultrastructural changes in some disorders of the small intestine associated with malabsorption. J. Path. Bact., 1963, *86*, 1.

72.- DAHLQVIST A. - Localization of the small intestinal disaccharidases. Amer. J. Clin. Nutrit., 1967, *20*, 81.

73.- DAHLQVIST A., BRUN A. - A method for the histochemical demonstration of disaccharidase activities : application to invertase et threalase in some animal tissues. J. Histochem. Cytochem., 1962, *10*, 294.

74.- DAHLQVIST A., HAMMOND J.B., CRANE R.K., DUNPHY J.V., LITTMAN A. - Assay of disaccharidase activities in peroral biopsies of the small intestinal mucosa. Acta Gastroenterol. Belg., 1964, *27*, 543.

75. DARLINGTON D., ROGERS A.W. - Epithelial lymphocytes in the small intestine of mouse. J. Anat. (Lond.), 1966, *100*, 813.

76.- DAWSON I., PRYSE-DAVIES J. - The distribution of certain enzyme systems in the normal human gastrointestinal tract. Gastroenterology, 1963, *44*, 745.

77.- DEANE H.W. - Some electron microscopic observation on the lamina propria of the gut, with comments of the close association of macrophages, plasma cells and eosinophils. Anat. Rec., 1964, *149*, 453.

78.- DEBRAY Ch., BESANCON F., HARDOUIN J.P. - Entérite sténosante ulcéreuse plurifocale cryptogénétique. Arch. Mal. Appar. Dig., 1964, *53*, 193.

79.- DE DUVE C. - The lysosome concept. In : Ciba Foundation symposium on lysosomes, A.V.S. de Renck and M.P. Cameron, Boston, Little, Brown and Co, 1963, p. 1.

80.- DEMLING L., BECKER V., CLASSEN M. - Examinations of the mucosa of the small intestine with the scanning electron microscope. Digestion, 1969, *2*, 51.

81.- DHUMEAUX D., ERLINGER S., RAMBAUD J.Cl., BERNIER J.J. - Etude

clinique et biologique de l'atrophie diffuse de l'intestin grêle. Sem. Hop. Paris, 1967, *43*, 3225.

82.- DICKE W.K., WEIJER M.A., VAN DE KAMER J.M. - Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta. Paediat. Uppsala, 1953, *42*, 34.

83.- DOBBINS W.O. III - An ultrastructural study of the intestinal mucosa in congenital β-lipoprotein deficiency with particular emphasis upon the intestinal absorptive cell. Gastroenterology, 1966, *50*, 195.

84.- DOBBINS W.O. III - Morphologic and functional correlates of intestinal brush borders. Amer. J. Med. Sciences, 1969, *258*, 150.

85.- DOBBINS W.O. III, TOMASINI J.T., ROLLINS E.L. - Electron and light microscopic identification of the mast cells of the gastro-intestinal tract. Gastroenterology, 1969, *56*, 268.

86.- DONIACH I., SHINER H. - Duodenal and jejunal biopsies. II. Histology. Gastroenterology, 1957, *33*, 71.

87.- DOUGLAS A.P., CRABBE P.A., HOBBS J.R. - Immunochemical studies of the serum, intestinal secretions and intestinal mucosa in patients with adult celiac disease and other formes of the celiac syndrome. Gastroenterology, 1970, *59*, 414.

88.- DUPUY P. - Biopsie de la muqueuse jéjunale. Etat normal et atrophie villositaire. Corrélation avec l'absorption normale et pathologique. Thèse. Paris, 1968.

89.- DUTZ W., ASVADI S., SADRI S., KOHOUT E. - Intestinal lymphoma and sprue, a systematic approach. Gut, 1971, *12*, 804.

90.- EICHOLZ A., CRANE R. - Studies on the organisation of the brush border in intestinal epithelial cells. J. Cell. Biol., 1965, *26*, 687.

91.- EIDELMAN S., DAVIS S.D., RUBIN C.E. - Immunologic studies in «hypogamaglobulinemic sprue». Clin. Res., 1968, *16*, 117.

92.- EIDELMAN S., STARKEY D.D., LAGUNOFF D., RUBIN C.E. - The relationship between intestinal plasma cells and serum immunoglobulin A (IgA) in man. J. Clin. Invest., 1966, *45*, 1003.

93.- FABER K. - Ein fall chronischer Tropendiarrhae («Sprue») mit anatomischer Untersuchung des digestionstraktus. Arch. Verdawungskr, 1904, *9*, 333.

94.- FARQUHAR M.G., PALADE G.E. - Junctional complexes in various epithelia. J. Cel. Biol., 1963, *17*, 375.

95.- FAWCETT D.W. - Physiologicaly significant specialization of the cell surface. Circulation, 1962, *26*, 1105.

96.- FERGUSSON A., MURRAY D. - Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. Gut, 1971, *12*, 988.

97.- FLICK A.L., QUINTON W.E., RUBIN C.E. - A peroral hydrolic biopsy tube for multiple sampling at any level of the gastro-intestinal tract. Gastroenterology, 1961, *40*, 120.

98.- FLOCH M.H., VAN NOORDEN S., SPIRO H.M. - Histochemical localisation of grastric and small bowel mucosal enzymes of man, monkey and chimpanzee. Gastroenterology, 1967, *52*, 230.

99.- FORSSMAN W.G., ORCI L., PICTET R., RENOLD A., ROUILLER C. - The endocrine cells in the epithelium of the gastro-intestinal mucosa of the rat. J. Cell. Biol., 1969, *40*, 692.

100.- FRAZER A.C. - On the significance of mucosal damage. In : Intestinal biopsy. Ciba Foundation Study Group 14, London, Churchill, 1962, p.54.

101.- FRASER N.G., MURRAY D., ALEXANDER J.O.D. - Structure and function of the small intestine in dermatitis herpetiformis. Brit. J. Derm., 1967, *79*, 509.

102.- FREEMAN J.A. - The fine structure of the goblet cell mucus secretory process. Anat. Rec., 1962, *144*, 341.

103.- FREEMAN J.A. - Goblet cell fin structure. Anat. Rec., 1966, *154*, 121.

104.- FREEMAN J.A., GEER J.C. - Intestinal fat and iron transport, goblet cell mucus secretion, and cellular changes in protein deficiency observed with the electron microscope. Am. J. Dig. Diseases, 1965, *10*, 1004.

105.- FRIC P.R., LOJDA Z.D. - Enzymes of the human jejunal mucosa. Acta Gastroent. Belg., 1964, *25*, 526.

106.- FRY L., KEIR P., MEMINN R.M.H., COWAN J.D., HOFFBRAND A.V. - Small intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. Lancet, 1967, *2*, 729.

109.- GANTER P. - Histoenzymologie de l'intestin grêle normal et pathologique. Ann. Gastroentérol. Hépat., 1971, *7*, 499.

110.- GANTER P., JOLLES G. - Histochimie normale et pathologique. Paris, Gauthier-Villars, 1969.

111.- GASPARRINI G., FREYRIE V. - Studio ultramicroscopico delle cellule enterochromaffin nell' apparato gastro-enterico. Arch. De Vecchi Anat. Pat., 1967, *48*, 735.

112.- GOMORI G. - Microscopic histochemistry principle and practice. Chicago, Chicago Univ. Press., 1952.

113.- GONZALEZ-ANGULO J., GONZALEZ-ANGULO A. - The ultrastructure of cells undergoing desquamation in the intestinal mucosa, Pathologia, 1971, *9*, 171.

114.- GOTTLIEB L.S., ROBERTSON R., ZANCHECK N. - An electron microscope study of the brush border of the jejunal collumnar and crypt epithelium. Amer. J. Path., 1962, *41*, 747.

115.- GRANGER B., BAKER R.F. - Electron microscope investigation of the striated border of intestinal epithelium. Anat. Rec., 1950, *107*, 423.

116.- HADCHOUEL P., BONNEVILLE B., ROBERT P.E., CAROLI J. - Enteropathie et hypo-gamma-globulinemie. Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1969, *44*, 167.

117.- HALLY A.D. - The fine structure of the Paneth cell. J. Anat., 1958, *92*, 268.

118.- HARDONK M.J. - 5' nucleotidase. Histochemie, 1968, *12*, 1.

119.- HARRIS O.D., COOKE W.T., THOMPSON H., WATERHOUSE J.A.H. - Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhea. Ann. J. Med., 1967, *42*, 899.

120.- HARTMAN R.S., BUTTERWORTH C.E. Jr., HARTMAN R.E., CROSBY W.H., SHIRAI A. - An electron microscopic investigation of the jejunal epithelium in sprue. Gastroenterology, 1960, *38*, 506.

121.- HARTMAN R.S., CROSBY W. - Ferritin containing bodies in human small intestinal epithelium. Blood, 1963, *22*, 397.

122.- HARTMAN R.E., SMITH R.B., HARTMAN R.S., BUTTERWORTH C.E.Jr MOLESWORTH J.M. - The electron microscopy of human intestinal epithelium obtained with biopsy capsule. J.Biophys.Biochem.Cytol. 1959, *5*, 171.

123.- HAUBRICH W.S., WATSON J.H.L., O'DRISCOLL W., VALENTINE V. - Electron microscopy of the free border of the human intestinal epithelium cell. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 1959, *7*, 113.

124.- HENDRIX T.R., YARDLEY J.H. - Changes in jejunal epithelium during treatment of coeliac disease with gluten free diet. Gastroenterology , 1964, *46*, 203.

125.- HERMANS P.E., HUIZENGA K.A., HOFFMAN H.N., BROWN A.L.,MARKOWITZ H. - Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoïd hyperplasia of the small intestine. Amer. J. Med., 1966, *40*, 78.

126.- HINDLE W., CREAMER B. - Significance of a flat small intestinal mucosa. Brit. Med. J., 1965, *2*, 455.

127.- HINDLE W., CREAMER B. - Clinical picture accompanying a flat small intestinal mucosa. Brit. Med. J., 1965, *2*, 458.

128.- HOBBS J.R., HEPNER G.W., DOUGLAS A.P., CRABBE P.A., JOHANSSON S.G.O. - Immunological mystery of celiac disease. Lancet, 1969, *2*, 649.

129.- HOLMES R. - The intestinal brush border. Gut., 1971, *12*, 668.

130.- HOLMES R., HOURIHANE D.O., BOOTH C.C. - Dissecting microscope appareances of jejunal biopsy specimens from patients with « idiopathic» steatorrhea. Lancet, 1964, *1*, 81.

131.- HOLMES R., HOURIHANE D.O., BOOTH C.C. - The mucosa of the small intestine. Posgrad,Med. J., 1964, *37*, 717.

132.- HOOPER C.E.S. - Cell turnover in epithelium population. J. Histochem. Cytochem., 1956, *4*, 531.

133.- HOURIHANE D.O'B. - The histology of intestinal biopsies. Proc. Roy. Soc. Med., 1963, *56*, 1093.

134.- HUGON J., BORGERS M. - Fine structural localisation of lysosomal enzymes in the absorbing cells of the duodenal mucosa of the mouse. J. Cell. Biol., 1967, *33*, 212.

13 .- ITO S. - The surface coating of enteric microvili. Anat. Rec., 1964, *148*, 294.

136.- ITO S. - The enteric surface coat on cat intestinal microvilli. J. Cell. Biol., 1965, *27*, 475.

137.- ITO S. - Structure and function of the glycocalyx. Fed. Proc., 1969, *28*, 12.

138.- JERVIS H.R. - Enzymes in the mucosa of the small intestine of the guinea pig and the rabbit. J. Histochem. Cytochem., 1963, *11*, 692.

139.- JOHNSON C.F. - Hamster intestinal brush border surface particles and their function. Fed. Proc., 1969, *28*, 26.

140.- JOS J., FREZAL J., REY J., LAMY M. - Etude histochimique de la muqueuse duodéno-jéjunale dans la maladie coeliaque. Ped. Res., 1967, *1*, 72.

141.- JOS J., FREZAL J., REY J., LAMY M. - Etude histochimique de la muqueuse intestinale chez l'enfant. I.La muqueuse duodéno-jéjunale normale. II. La maladie coeliaque. Ann. Histochim., 1967, *1*, 155.

142.- JUSTI K. - Zur methodik der Chinindarseichung bei Malaria. Beihefte Arch. Schiffs a tropen-Hyg., 1913, *17*, 505.

143.- KETELAER V. - Commentarius medicus de aphtis notsatibus seu gelgarum sprouw. Amsterdam, Bernard, 1715, p. 9.

144.- KIRKPATRICK G.H. - Hypogammaglobulinemia with nodular lymphoïd hyperplasia of the small bowel. Ann. Inter. Med., 1968, *121*, 273.

145.- KLEIN V.E., WALPURGER G. - Biochemical and enzyme cytochemical findings in the human small intestine mucosa in malabsorption syndromes. Digestion, 1971, *4*, 205.

146.- KURTZ S.M. - Electron microscopy of small intestine. In : Electron microscopic anatomy, New York, Academic Press, 1964, p. 137.

147.- LABO G., GASPARRINI G., MIGLIO F. - Aspects ultrastructuraux de la muqueuse duodéno-intestinale humaine. I. Etude de la muqueuse duodéno-intestinale humaine normale. Ann. Gastroentérol. Hépat., 1971, 7, 293.

148.- LABO G., GASPARRINI G., MIGLIO F. - Aspects ultrastructuraux de la muqueuse duodéno-intestinale humaine. Contribution à une étude physio-pathologique. II. Etude de la muqueuse duodéno-intestinale humaine dans quelques situations pathologiques. Ann.Gastroenterol. Hépat., 1971, 7, 409.

149.- LAGUENS R., BRIONES M. - Fine structure of the microvillus of columnar epithelium cells of human intestine. Lab. Invest., 1965, *14*, 1616.

150.- LAROCHE C., MERILLON H., TURPIN G. - Le lymphome méditerranéen. Presse Med., 1970, *78*, 53.

151.- LAROCHE C., SELIGMANN M., MERILLON H., TURPIN G., MARCHE C., CERF M., LEMAIGRE G., FOREST M., HUREZ D. - Nouvelle observation d'une maladie des chaines lourdes alpha au cours d'un lymphome abdominal de type méditerranéen avec tuberculose isolée des ganglions mésentériques et pelvi-spondylite. Presse Med., 1970, *78*,55.

152.- LAUMONIER R., MARCHE C., METAYER J. - La cellule absorbante intestinale dans les syndromes de malabsorption. Presse Méd., 1970, *78*, 1089.

153.- LAUMONIER R., MARCHE C., METAYER J. - Microscopie optique et électronique du grêle normal et pathologique. Ann. Gastroentérol. Hépat., 1971, *7*, 441.

154.- LAUMONIER R., METAYER J. - La cellule intestinale de Paneth normale et pathologique. Presse Méd., 1967, *75*, 429.

155.- LEBLOND C.P., MEISSIER B. - Renewal of chiefs cells and goblet cells in the small intestine as shown by radio-autography after injection of thymidine H3 into mice. Anat. Rec., 1958, *132*, 247.

156.- LEBLOND C.P., STEVENS C.E. - The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. Anat. Rec., 1948, *100*, 357.

157.- LEBLOND C.P., WALKER B.E. - Renewal of cell populations. Physiol. Rev., 1956, *36*, 255.

158.- LEFRANC G., PRADAL G. - Les cellules endocrines des muqueuses digestives. Monogr. Nantes. Faculté mixte de Médecine et pharmacie. 1971.

159.- LIPKIN M. - Cell replication in the gastro-intestinal tract of man. Gastroenterology, 1965, *48*, 616.

160.- LIPKIN M., SHERLOCK P., BELL B. - Cell proliferation kinetics in the gastro-intestinal tract of man. 2. Cell renewal in stomach, ileum, colon and rectum. Gastroenterology, 1963, *45*, 721.

161.- LOEHRY C.A., CREAMER B. - Post-mortem study of small intestinal mucosa. Brit. Med. J., 1966, *1*, 827.

162.- LOEHRY C.A., CREAMER B. - Three dimentional structure of the human small intestinal mucosa in health and disease. Gut, 1969, *10*, 6.

163.- Mc CARTHY C.F., AUSTAD W.I., READ A.E.A. - Hypogammaglobulinemia and steatorrhea. Amer. J. Dig. Dis., 1965, *10*, 945.

164.- Mc CARTHY C.F., BORLAND J.L. Jr., KURTZ S.M., RUFFIN J.M. - The value of the dissecting microscope in the diagnosis of non-tropical aprue. Amer. J. Path., 1964, *44*, 585.

165.- Mc DONALD W.C., BRANDBORG L.L., FLICK J.S., RUBIN C.E., - Studies of coeliac sprue : IV - The response of the whole length of the small bowel to a gluten free diet. Gastro-enterology, 1964, *47*, 573.

166.- Mc DONALD W.C., DOBBINS W.C., RUBIN C.E. - Studies of the familial nature of coeliac sprue using biopsy of the small intestine. New Engl. J. Med., 1965, *272*, 448.

167.- Mc DONALD W.C., TRIER J.S., EVERETT N.B. - Cell proliferation and migration in the stomach, duodenum and rectum of man : radioautographic studies. Gastroenterology, 1964, *46*, 405.

168.- Mc KAY C. - Posgastrectomy steatorrhea. Amer. J. Surg., 1970, *120*, 324.

169.- MACKIE F.P., FAIRLEY N.H. - Morbid anatomy of sprue. Indian J.M. Res., 1928-1929, *16*, 799.

170.- Mc NABB J.D., SANDBORN E. - Filaments in the microvillus border of intestinal cells. J. Cell. Biol., 1964, *22*, 701.

171.- Mc PHERSON J.R., SUMMERSKILL W.H.J. - An acute malabsorption syndrome with reversible mucosal atrophy. Gastroenterology, 1963, *44*, 900.

172.- MADANAGOPALAN N., SHINER M., ROWE B. - Measurements of small intestinal mucosa obtained by peroral biopsy. Amer. J. Med., 1965, *38*, 42.

173.- MANN J.G., BROWN W.R., KERN F. Jr. - The subtle and variable clinical expressions of gluten induced enteropathy (adult celiac disease, nontropical sprue). Amer. J. Med., 1970, *48*, 357.

174,- MANSON R.,- Notes on sprue. China Imperial Maritime Customs Medical Report, 1880, n° 19, p. 33.

175.- MANSON R., BAHR P.H. - Aetiology of the sprue syndrome. Trop. Dis. Bull., 1941, *38*, 123.

176.- MANSON - BAHR P., WILLONGHBY H. - Studies on sprue with special reference to treatment. Quart. J. Med., 1930, *23*, 411.

177.- MARKS J., SHUSTER S. - Small intestinal mucosal abnormalities in various skin diseases - fact or fancy? Gut, 1970, *11*, 281.

178.- MARKS J., SHUSTER S., WATSON A.J. - Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. Lancet, 1966, *2*, 1280.

179.- MARKS R., WITTLE M.W. - Result of treatment of dermatitis herpetiformis with a gluten free diet after one year. Brit. Med. J., 1969, *4*, 772.

180.- MARKS R., WHITTLE M.W., BEARD R.J., ROBERTSON W.B., GOLD S. C. - Small bowel abnormalities in dermatitis herpetiformis. Brit. Med. J., 1968, *1*, 552.

181.- MARSH M.N., BROWN A.C., SWIFT J.A. - The surface ultrastructure of the small intestinal mucosa of normal control human subjects and of patients with untreated and treated coeliac disease using the scanning microscope. In : Coeliac disease, Edinburgh, Livingstone, 1970, p. 26.

182.- MARSH M.N., SWIFT J.A. - A study of the small intestinal mucosa using the scanning electron microscope. Gut, 1969, *10*, 940.

183.- MARSH M.N., SWIFT J.A., WILLIAMS E.D. - Studies of the small intestinal mucosa with the scanning electron microscope. Brit. Med. J., 1968, *4*, 95.

184.- MATUCHANSKY C., BOGNEL C.C., BOGNEL J.C., RAMBAUD J.C., BERNIER J.J. - Atrophie villositaire incomplète de l'intestin grêle. Biol. Gastroent., 1970, *1*, 27.

185.- MEADER R.D., LANDERS D.F. - Electron and light microscopic observations on relation_ships between lymphocytes and intestinal epithelium. Amer. J. Anat., 1967, *121*, 763.

186.- MERZEL J., LEBLOND C.P. - Renewal of goblet cells in the mouse. Anat. Rec., 1968, *160*, 393.

187.- METAYER J., LAUMONIER R., MARCHE Cl. - Atrophie des villosités intestinales et malabsorption - Etude quantitative. Presse Méd., 1970, *78*, 1095.

188.- MILANES F., LEON P., CAUSA A. - Jejunum : histopathological studies through surgical biopsy in a case of tropical sprue in relapse. Rev. Gastroenterol., 1951, *18*, 182.

189.- MODIGLIANI R., HUET P.M., BOGNEL J.C.,RAMBAUD J.C., BOGNEL C., HIRSCH-MARIE H., BERNIER J.J. - Enteropathie et carence selective en IgA. A propos de 3 nouvelles observations. Ann. Méd. Interne, 1971, *122*, 925.

190.- MOE H., ROSTGAARD J., BEHNKE O. - Morphology and origin of virgin lysosomes in the intestinal epithelium of rats. J. Ultrastruct. Res., 1965, *12*, 396.

191.- MONGES H., LAFFARGUE P., CHAMLIAN A., COUGARD A. - Muqueuse de l'intestin grêle normale et pathologique prélevée par biopsie perorale. Etude par la loupe binoculaire. Presse Méd., 1971, *79*, 2553.

192.- MONGES H., REVIL H., DELMONT J., CHAMLIAN A., LAFON J., THOMAS J., BENKOEL-ADECHY L. - Maladie de Whipple chez un sujet atteint de strongyloïdose (Anguillulose). Etude ultrastructurale et histoenzymologique de la muqueuse jéjunale. Arch. Fr. Mal. App. Digest., 1970, *59*, 525.

193.- MURRAY M., MILLER H.R.P., JARRET W.R.H. - The globule leukocyte and its derivation from the sub-epithelial mast cell. Lab. Invest., 1968, *19*, 222.

194.- NACHLAS M.M., CRAWFORD D.T., SELIGMAN A.M. - The histochemical demonstration of leucine amino peptidase. J. Histochem. Cytochem., 1957, *5*, 264.

195.- NORDSTROM C., DAHLQVIST A., JOSEFSSON L. - Quantitative determination of enzymes in different parts of the villi and crypts of rat

small intestine. Comparison of alkaline phosphatase, disaccharidases, and dipeptidases. J. Histochem. Cytochem., 1968, *15*, 713.

196.- NORRIS H.T., ZAMCHECK N., GOTTLIEB L.S. - The presence and distribution of mast cells in the human gastrointestinal tract at autopsy. Gastroenterology, 1963, *44*, 448.

197.- NOVIKOFF A.B. - Lysosomes and related particles. In : The cell, J. Brachet and A.E. Mirsky, New-York. Academic Press, 1961, p. 423.

198.- NOVIKOFF A.B., GOLDFISCHER S., ESSNER E., IACIOFANO P. - The relations between acid phosphatase rich lysosomes and the Golgi apparatus. J. Histochem. Cytochem., 1961, *2*, 630.

199.- NUSSLE D., FREI J., BOZIC C., GAUTIER E. - Proximal and distal alterations of the intestinal mucosa in coeliac disease. Relations to the degree of malabsorption. In : Coeliac disease, Edinburgh, Livinstone, 1970, p. 45.

200.- NYLANDER G., OLERUD S. - Vascular pattern of an isolated jejunal loop. Acta Chir. Scandinav., 1961, *121*, 39.

201.- OCKERMAN P.A. - Glucose-6-phosphatase in human jejunal mucosa. Lack of activity in glycogenis of Cori's type. Clin. Chim. Acta. 1964, *9*, 151.

202.- ODA T., SEKI S. - Molecular structure and biochemical function of the microvilli membrane of intestinal epithelial cells with special emphasis on the elementary particules. J. Electr. Micr., 1965, *14*, 210.

203.- ODARTCHENKO N., HEDINGER C., RUZICKA J., WEBER E. - Cytokinetics of argentaffin cells in mouse intestinal mucosa. Virchows Arch. Abt. B Zellpath., 1970, *6*, 132.

204.- ORCI L., FORSSMANN W.G., PICTET R. - Mise en évidence des types de cellules à granulations denses dans le système digestif du rat. J. Microscopie, 1967, *6*, 74.

205.- PADYKULA H.A. - Recent functional interpretations of intestinal morphology. Fed. Proc., 1962, *21*, 873.

206.- PADYKULA H.A., HERMAN E. - The specificity of histochemical method for adenosine triphosphatase. J. Histochem. Cytochem., 1955, *3*, 170.

207.- PADYKULA H.A., STRAUSS E.W., LADMAN A.J., GARDNER F.H. - A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. Gastroenterology, 1961, *40*, 735.

208.- PALAY S., KARLIN L. - Electron microscopy study of the intestinal villus. I. The fasting animal. J. Biophys. Biochem. Cytol., 1959, *5*, 363.

209.- PALAY S.L., KARLIN L.J. - An electron microscopic study of the intestinal villus. II. The pathway of fat absorption. J. Biophys. Biochem. Cytol., 1959, *5*, 373.

210.- PAPP M., ROHLICH P., RUSENYAK I., TORO I. - An electron microscopic study of the central lacteal in the intestinal villus of the cat. Z. Zellforsh., 1962, *57*, 475.

211.- PAULLEY J.W. - Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. Brit. Med. J., 1954, *2*, 1318.

212.- PEARSE A.G.E. - Histochemistry theorical and applied. London, Churchill ed., 1961.

213.- PEARSE A.G.E., RIECKEN E.O. - Histology and cytochemistry of the cells of small intestine, in relation to absorption. Brit. Med. Bull., 1967, *23*, 217.

214.- PELKONEN R., SIURALA M., VUOPIO P. - Inherited agammaglobulinemia with malabsorption and marked alterations in the gastro-intestinal mucosa. Acta Med. Scand., 1963, *173*, 549.

215.- PETTINGALE K.W. - Immunoglobulin - containing cells in the coeliac syndrome. Gut, 1971, *12*, 291.

216.- PIERCE G.B. Jr., BEALS T.F., SRI RAM J., MIDGLEY A.R. - Basement membranes. IV. Epithelial origine and immunologic cross reaction. Amer. J. Path., 1964, *45*, 929.

217.- PINK I.J. - Electron microscopy of the small intestine. In : Modern Trends in Gastroenterology - 4, London, Butterworths, 1970, p. 1.

218.- PINK I.J., CREAMER B. - Response to a gluten-free diet of patients with coeliac syndrome. Lancet, 1967, *1*, 300.

219.- PITTMAN F.E. - Primary malabsorption following extreme attemps to lose weight. Gut, 1966, *7*, 154.

220.- PITTMAN F.E., HOLUB D.A. - Sjögren syndrome and adult coeliac disease. Gastroenterology, 1965, *48*, 869.

221.- PITTMAN F.E., POLLIT R.J. - Studies of jejunal mucosal digestion of peptic-tryptic digests of wheat protein in coeliac disease. Gut, 1966, *7*, 368.

222.- PARKINS R.A. - Protein losing enteropathy in the sprue syndrome. Lancet, 1960, *2*, 1366.

223.- PAULLEY J.W. - The jejunal mucosa in malabsorptive states with high bacterial counts. In : Malabsorption. Edinburgh, Gorwood and Smith, 1969, p. 171.

224.- PEARSE A.G.E. - Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producting polypeptid hormons. Proc. Roy. Soc. Med., 1968, Discussion Meeting.

225.- PENTTILLA A. - 5 hydroxytryptamine in the entero chromaffin cells of the Guinea pig alimentary tract. Histochemie, 1967, *11*, 85.

226.- PETERS T.J. - Application of an improved kinetic assey system to the study of the sub-cellular localisation of peptidases. J. Physiol., 1969, *202*, 19.

227.- PETERSON R.D.A., COOPER M.D., GOOD R.A. - The pathogenisis of of immunologic deficiency disease. Amer. J. Med., 1965, *38*, 579.

228.- PHELPS P.A., RUBIN C.E., LUFT J.H. - Electron microscope techniques for studying absorption of fat in man with some observation on pinocytosis. Gut, 1964, *47*, 134.

229.- PLAUT A.G., KEONIL P. - Immunoglobulins in human small intestinal fluid. Gastroenterology, 1969, *56*, 522.

230.- PLOSSCOWE R.P., BERG G.G., SEGAL H.L. - Enzyme histochemical studies of human gastric and jejunal biopsy specimens in normal and disease states. Amer. J. Dig. Dis., 1963, *8*, 311.

231.- POLLOCK D.J., NAGLE R.E., JEEJEEBHOY K.N., COGHILL N.F. - The effect on jejunal mucosa of withdrowing and adding dietary gluten in cases of idiopathic steatorrhea. Gut, 1970, *11*, 567.

232.- PORTER K.R., BONNEVILLE M.A.,- An introduction to the fine structure of cells and tissues. Philadelphia, Lea and Febiger, 1968.

233.- QUASTLER M., SHERMAN F.G. - Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse. Explt. Cell. Research, 1959, *17*, 420.

234.- RAMBAUD J.C., BOGNEL C., PROST A., BERNIER J.J., LEQUINTREC Y., LAMBLING A., DANON F., HUREZ D., SELIGMAN M. - Clinicopathological study of a patient with « mediterraneen » type of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality (alpha chain disease). Digestion, 1968, *1*, 321.

235.- RAMOT B., SHANIN N., RUBIS J.J. - Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. A study of 13 cases. Israël, J.Med.Sci., 1965, *1*, 221.

235.- READ A.E., WARIN R.P. - Mucosal architecture of the small bowel in cases of psoriasis. Gut, 1971, *12*, 873.

237.- RIECKEN E.O. - Cytochemical changes in idiopathic steatorrhea. In : Malabsorption. Girwood R.H. and Smith A.N., Edinburgh, University Press, 1969, p. 149.

238.- RIECKEN E.O. - Histochemistry of the small intestine in various malabsorption states. In : Modern trends in Gastroenterology - 4 ; London, Butterwoths, 1970, p. 20.

239.- RIECKEN E.O., PEARSE A.G. - Histochemical study on the Paneth cell in the rat. Gut, 1966, *7*, 86.

240.- RIECKEN E.O., SCHMIDT H.A., WACHTLER K., PEARSE A.G. - Zur cytochmischen Localisation einiger Glycosidasen und anderer sauser Hydrolasen im Resorptionseptihel des menschlichen Dünndarms. Klin. Wschr., 1967, *45*, 383.

241.- RIECKEN E.O., STEWART J.S., BOOTH C.C., PEARSE A.G.E. - A histochemical study on the role of lysosomal enzymes in idiopathic steatorrhea before and during a gluten free diet. Gut, 1966, *7*, 317.

242.- RIFAAT M.K., IESERI O.A., GOTTLIEB L.S. - An ultrastructural study of the « extraneous coat » of human colonic mucosa. Gastroenterology, 1965, *48*, 593.

243.- ROBERTSON J.D. - The unit membrane. In : Electron microscopy in anatomy. Boyd J.D., Johnson F.R., et Lever J.D., London, Edward Arnold, 1970, p. 74.

244.- ROBERTSON J.D. - Design principles of the unit membrane. In : Principles of biomolecular organisation. Ciba Foundation Symposium. G.E.W. Wolstenholine et M.O.'Connor, London, Churchill, 1966, p. 357.

245.- ROGE J., DRUET P., MARCHE C. - Lymphome méditerranéen avec maladie des chaines lourdes alpha. Triple remission clinique anatomique et immunologique. Pathol. Biol., 1970, *18*, 851.

246.- ROY-CHOUDURY D., COOKE W.T., TAN D.T., DANWELL J.G., SMITS B.J.,- Jejunal biopsy, criteria and significance. Scand. J. Gastroent., 1966, *1*, 57.

247.- ROY-CHOUDURY D., COOKE W.T., DANWELL J.G., SMITS B.J. - Multiple jejunal biopsies in adulte coeliac disease. Amer. J. Dig. Dis., 1967, *12*, 657.

248.- ROYER M., CROXALTO O., BIEMPICA L., BALCAZAR-MORRISON A. - Biopsia duodenal por aspiracion bayo control radioscopico. Prensa Med., Argent., 1955, *42*, 2515.

249.- RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., FLICK A.L., Mc DONALD W.C., PARKIN R.A., PARMENTIER C.H., PHELPS P.,SRIBHIBHADH S., TRIER J.S. - Biopsy studies on the pathogenesis of coeliac sprue. In : Intestinal biopsy, Ciba Foundation study group 14, London, Churchill ed., 1962, p. 67.

250.- RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., PHELPS P.C., HAYLEY C.T. Jr. - Intestinal similarities between celiac disease and idiopathic sprue. J. Clin. Invest., 1958, *37*, 927.

251.- RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., PHELPS P.C., TAYLOR H.C. Jr. - Studies of celiac disease : I - The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology, 1960, *38*, 28.

252.- RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., PHELPS P.C., TAYLOR H.C., MURRAY C.V., STEINLER R., HOWRY C., VOLMILER W. -Studies on coeliac disease : II. The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology in celiac disease. Gastroenterology, 1960, *38*, 517.

253.- RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., FLICK A.L., PHELPS P., PARMENTIER C., VAN NIEL S. - Studies of celiac sprue : III. The effect of repeated wheat instillation into the proximal ileum of patients on a gluten free diet. Gastroenterology, 1962, *43*, 621.

254.- RUBIN C.E., DOBBINS W.O. - Peroral biopsy on the small intestine. A review of its diagnostic usefulness. Gastroenterology, 1965, *49*, 576.

255.- RUBIN C.E., EIDELMAN S., WEINSTEN W.N. -Sprue by any other name (editorial). Gastroenterology, 1970, *58*, 409.

256.- RUBIN W. - The epithelial «membrane» of the small intestine. Amer. J. Clin. Nutr., 1971, *24*, 45.

257.- RUBIN W. - Celiac disease. Amer. J. Clin. Nutr., 1971, *24*, 91.

258.- RUBIN W., ROSS L.L., JEFFRIES G.H., SLEISENGER M.H. - Intestinal heterotopia; a fine structural study. Lab. Invest., 1966, *15*, 1024.

259.- RUBIN W., ROSS L.L. SLEISENGER M.H., WESSER E. - An electron microscopic study of adult celiac disease. Lab. Invest., 1966, *15*, 1720.

260.- RUBIN W., FAUCI A.S., SLEISENGER M.H., JEFFRIES G.H. - Immunofluorescent studies in adult celiac disease. J. Clin. Invest., 1965, *44*, 475.

261.- RUFFIN J.M., KURTZ S.M., BORLAND J.L., BAIN C.R.W., ROUFAIL W. M. - Gluten-free diet for nontropical sprue. J.A.M.A., 1964, *188*, 42.

262.- SALEM S.N., TRUELOVE S.C., RICHARDS W.C.D. -Small intestinal and gastric changes in ulcerative colitis : a biopsy study. Brit. Med. J., 1965, *1*, 394.

263.- SAMLOFF I.M., DAVIS J.S., SCHENK E.A. - A clinical and histochemical study of celiac disease before and during a gluten-free diet. Gastroenterology, 1965, *48*, 155.

264.- SAMLOFF I.M., KELLEY M., LOGAN V., TERRY R. - Severe histopathological lesion of sprue in patient with minimal evidence of malabsorption. Ann. Intern. Med., 1964, *60*, 673.

265.- SANDBORN E.P., KOEN P.F., Mc NABB J.D., MOORE G. - Cytoplasmic microtubules in mammlian cells. J. Ultrastruct. Res., 1964, *11*, 123.

266.- SCHAFFNER F., POPPER H.,- A phagocytic and protein - forming mesenchymal cell in human cirrhosis. Nature, 1962, *196*, 684.

267.- SCHOENBERG M.D., MUMAW V.R., MOORE R.D., WEISBERGER A.S. - Cytoplasmic interaction between macrophages and lymphocytic cells in antibody synthesis. Science, 1964, *143*, 964.

268.- SCOTT G.B., WILLIAMS M.J., CLARK C.B. - Comparaison of jejunal mucosa in post-gastrectomy states, idiopathic steatorrhea, and control using the dissecting microscope and conventionnal histological methods. Gut, 1964, *5*, 553.

269.- SELIGMAN M., TSOU K.C., RUTENBERG S.M., COHEN R.B. -Histochemical demonstration of β-glucuronidase with a synthetic substrate. J. Histochem. Cytochem., 1954, *2*, 209.

270.- SELIGMAN M. - La maladie des chaines alpha. Presse méd., 1970, *78*, 51.

271.- SELIGMAN M., DANON F., HUREZ D., MIHAESCO E., PREUD'HOMME J.L. - Alpha chaine disease: a new immuno-globulin abnormality. Science, 1968, *162*, 1396.

272.- SELIGMAN M., MIHAESCO E., HUREZ D., MIHAESCO C., PREUD'HOMME J.L., RAMBAUD J.C. - Immunochemical studies in four cases of alpha chain disease. J. Clin. Invest., 1969, *48*, 2374.

273.- SENELAR - Communication personnelle, 1972.

274.- SHEEHY T.W., ANDERSON P.R. - Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel. Lancet, 1965, *2*, 1.

275.- SHEEHY T.W., FLOCH M.H. - The small intestine its function and diseases. New-York, Harper and Row., 1964.

276.- SHINER M. - Jejunal biopsy tube. Lancet, 1956, *1*, 85.

277.- SHINER M. - Small intestine biopsies by the oral route. Histopathologic changes in the malabsorption syndrome. J. Mt Sinaï Hosp. N.Y., 1957, *24*, 273.

278.- SHINER M. - The ultrastructure of the jejunal surface epithelium in untreated idiopathic steatorrhea. Brit. Med. Bull., 1967, *23*, 223.

279.- SHINER M. - A study of the ultrastructure of the human small intestinal mucosa epithelium in health and idiopathic steatorrhea. Israël. J.Med. Sci., 1968, *4*, 76.

280.- SHINER M. - The histology of the small intestine. In : «Malabsorption» Girwood R.H. et Smith A.N., Edinburgh, University Press, 1969, p. 153.

281.- SHINER M., BIRBECK M.S.C. - The microvilli of the small intestinal surface epithelium in coeliac disease and in idiopathic steatorrhea. Gut, 1961, *2*, 277.

282.- SHINER M., DONIACH I. - Histopathologic studies in steatorrhea. In : Proccedings, World Congress of Gastroenterology, (Washington D.C. 1958) Baltimore, Williams and Wilkins, 1959, Vol. I, p. 586.

283.- SHINER M., DONIACH I. - Histopathologic studies in steatorrhea. Gastroenterology, 1960, *38*, 419.

284.- SHOESMITH J.H. - Multiple strictures of the jejunum. Gut, 1964, *5*, 132.

285.- SMADJA M., LEVY W.G., THOMAS M., CAROLI J. - Malabsorption intestinale et psoriasis. Rev. Med. Clin. Mal. Foie, 1969, *44*, 179.

286.- SHMERLING D.H., SHINER M. - The response of the intestinal mucosa to the intra-duodenal instillation of gluten in patients with coeliac disease. In : Coeliac disease ; Edinburgh, Livingstone, 1970, p. 64.

287.- SHORTER R.C., MOERTEL C.G., TITUS J.L., REITEMEIER J. - Cell kinetics in the jejunum and rectum of man. Amer. J. Dig., 1964, *9*, 760.

288.- SHNITKA T.K. - Enzymatic histochemistry of gastrointestinal mucous membrane. Fed. Proc., 1960, *19*, 897.

289.- SHUSTER S., WATSON A.J., MARKS J. - Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. Lancet, 1968, *1*, 1101.

290.- SHUSTER S., WATSON A.J., MARKS J. - Small intestine in psoriasis. Brit. Med. J., 1967, *3*, 458.

291.- SJOSTRAND F.S. - The ultrastructure of the plasma membrane of columnar epithelium cells of the mouse intestine. J. Ultrastructure. Res., 1963, *8*, 517.

292.- SOLTOFT J. - Immunoglobulin - containing cells in non-tropical sprue. Clin. Exp. Immunol., 1970, *6*, 413.

293.- SPANNER R. - New Befunde über die Blutwege der Darmwand und ihre funktionelle Bedentung. Morphol. Jahrb., 1932, *69*, 394.

294.- SPIRO H.M., FILIPE M.I., STEWART J.S., BOOTH C.C., PEARSE A.G. E. - Functional histochemistry of the small bowel mucosa in malabsorptive syndromes. Gut, 1964, *5*, 145.

295.- STANFIELD J.F., HUTT M.S.R., TUNNICLIFFE R. - Intestinal biopsy in Kwashiorkor. Lancet, 1965, *2*, 519.

296.- STEWART J.S., POLLOCK D.J., HOFFBRAND A.V., MOLLIN D.L. BOOTH C.C. - A study of proximal and distal intestinal structure and absorptive function in idiopathic steatorrhea. Quart. J. Med., 1967, *143*, 425.

297.- STRAUSS E.W., LADMAN A.J., GARDNER F.H. - A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in non-tropical sprue. Gastro-enterology, 1961, *40*, 735.

298.- SWANSON V.L., THOMASSEN D.V.H. - Pathology of the jejunal mucosa in tropical sprue. Amer. J. Path., 1965, *46*, 511.

299.- SWIFT J.A., MARSH M.N. - Scanning electron microscopy of the rat intestinal microvilli. Lancet, 1968, *2*, 915.

300.- SWIFT P.N. - Hypogammaglobulinaemia, steatorrhoea and megaloblastic anemia. Postgrad. M.J., 1962, *38*, 633.

301.- TAYLOR A.B., ADAMSTONE F.B. - Ultrastructural changes in epithelial cell of crypt and villi of jejunum of the rat (abstract). Anat. Rec., 1964, *148*, 344.

302.- TAYOR J.J., HAYES E.R.,- An electron microscopic study of the ultrastructure of the argentaffin cell. J. Appl. Physics, 1959, *30*, 2023.

303.- THAYSEN T.E.H. - Pathological anatomy of the intestinal tract in tropical sprue. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1931, *24*, 539.

304.- THAYSEN T.E.H. - Non tropical sprue. London, Oxford, 1932.

305.- THEMANN H., PRESTON F.E., ROBERTS D.N., KNUST F.J. - Electron microscope findings in the jejunal mucosa of patient with psoriasis. Arch. Clin. Exp. Derm., 1970, *238*, 323.

306.- THIN G. - Psilosis (linguae et mucosae intestini). Brit. Med. J., 1890, *1*, 1358.

307.- THURLBECK W.M., BENSON J.A.Jr., DUDLEY H.R. Jr. - The histopathologic changes of sprue and their significance. Amer. J. Clin. Path., 1960, *34*, 108.

308.- TOIVONEN S., PITKANEN E., SIURALA M. - Collagen diseases associated with intestinal malabsorption and sprue like changes in intestinal mucosa. Acta. Med. Scand., 1964, *175*, 91.

309.- TONER P.G. - Cytology of intestinal epithelial cells. Int. Rev. Cytol., 1968, *24*, 233.

310.- TONER P.G., CARR K.E. - The use of scanning electron microscopy in the study of the intestinal villi. J. Path., 1969, *97*, 611.

311.- TONER P.G., FERGUSON A. - Intraepithelial cells in the human intestinal mucosa. J. Ultrastruct. Res., 1971, *34*, 329.

312.- TOWNLEY R.R.W., CASS M.H., ANDERSON C.M. - Small intestinal mucosa patterns of celiac disease and idiopathic steatorrhea seen in other situations. Gut, 1964, *5*, 51.

313.- TRIER J.S. - Studies on small intestinal crypt epithelium. I. The fine structure of the crypt epithelium of the proximal small intestinal of fasting humans. J. Cell. Biol., 1963, *18*, 599.

314.- TRIER J.S. - Studies on small intestinal crypt epithelium. II. Evidence for and mechanisms of secretory activity by indifferentiated crypt cells of the human small intestine. Gastroenterology, 1964, *47*, 480.

315.- TRIER J.S. - Structure of the mucosa of the small intestine as it relates to intestinal function. Fed. Proc., 1967, *26*, 1391.

316.- TRIER J.S. - Morphology of the epithelium of the small intestine. In : Handbook of physiology. Sect 6, Alimentary Canal, Vol. III, Washington D.C., American physiological society, 1968, p. 1125.

317.- TRIER J.S. - The surface coat of gastrointestinal epithelial cells. Gastroenterology, 1969, *56*, 618.

318.- TRIER J.S., BROWNING T.H. - Morphologic response of the mucosa of human small intestine to X-ray exposure. J. Clin. Invest., 1966, *45*, 194.

319.- TRIER J.S., PHELPS P.C., RUBIN C.E. - Electron microscopy of mucosa of small intestine. J.A.M.A., 1963, *183*, 768.

320.- TRIER J.S., RUBIN C.E. - Electron microscopy of the gut. A word of caution. Gastroenterology, 1964, *47*, 313.

321.- TRIER J.S., RUBIN C.E. - Electron microscopy of the small intestine : a review. Gastroenterology, 1965, *49*, 574.

322.- TROUGHTON W.D., TRIER J.S.,- Paneth and goblet cell renewal in mouse duodenal crypts. J. Cell. Biol., 1969, *41*, 251.

323.- VAN TONGEREN J.H.M., VAN DER STAAK W.J.B., SCHILLINGS P.H. M. - Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. Lancet, 1967, *1*, 218.

324.- VASSALLO G., SOLCIA E., CAPELLA C. - Ligth and electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the cat. Z. Zellforsch, 1969, *98*, 333.

325.- VINNIK J.E., KERN F.J., STRUTHERS J.E. - Malabsorption and diarrhea of diabetes mellitus. Gastroenterology, 1962, *43*, 507.

326.- VISAKORPI J.K., SAVILAHTI E. - A clinical and morphological study of the permanence of gluten intolerance. In : Coeliac disease. Edinburgh, Livingstone, 1970, p. 224.

327.- WEGMANN R. - L'histoenzymologie, conceptions actuelles. Arch. Hist. Jap., 1965, *26*, 47.

328.- WEGMANN R. - I. Techniques histo-enzymologiques - II. Méthodes et détection en histo-enzymologie. Paris, Institut d'histochimie médicale de la Faculté de Médecine de Paris, 1968.

329.- WEINSTEIN W.H., BROW J.R., PARKER F., RUBIN C.E. - The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. II. Relationship of the small intestinal lesion to gluten. Gastroenterology, 1971, *60*, 362.

330.- WEINSTEIN W.H., SAUNDERS D.R., TYTGAT G.N., RUBIN C.E. -What is coeliac sprue ? In : Coeliac disease. Edinburgh, Livingstone. 1970, p. 232.

331.- WEINSTEIN W.H., SAUNDERS D.R., TYTGAT G.N., RUBIN C.E. - Collagenous sprue. An unrecognized type of malabsorption. New Engl. J. Med., 1970, *283*, 1297.

332.- WIENER J., SPIRO D., LOEWENSTEIN W.R. - Studies on an epithelial (gland) cell junction. 2. Surface structure. J. Cell. Biol., 1964, *22*, 587.

333.- WIERNIK G. - Radiation damage and repair in the human jejunal mucosa. J. Path. Bact., 1966, *91*, 389.

334.- WILLIAMS A.W. - Experimental production of altered jejunal mucosa. J. Path. Bact., 1963, *85*, 467.

335.- WILLIAMS H.E., JOHNSON P.L., FENSTER L.F., LASTER L., FIELD J.B. - Intestinal glucose-6-phosphatase in control subjects and relatives of a patient with glycogen storage disease. Metabolism, 1963, *12*, 235.

336.- YARDLEY J.H., BAYLESS T.M., NORTON J.H., HENDRIX T.R. - Celiac disease ; a study of the jejunal epithelium before and after a gluten-free diet. New Eng. J. Med., 1962, *267*, 1173.

337.- ZETTERQVIST H. - The ultrastructural organisation of the columnar absorbing cells of the mouse jejunum. Stockholm, Monogr., Aktiebolaget, Godvil, 1956.

338.- ZETTERQVIST H., HENDRIX T.R. - A preliminary note on an ultrastructural abnormality of the intestinal epithelium in adult celiac disease (nontropical sprue) which is reversed by a gluten-free diet. Bull. Hopkins Hosp., 1960, *106*, 240.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION - HISTORIQUE 23

1ère PARTIE : METHODES DE PRELEVEMENT 29

Chap. I - Les différentes techniques utilisées 31

Chap. II - Nos méthodes de prélèvement 34

2ème PARTIE : LA MUQUEUSE INTESTINALE NORMALE 37

Introduction 39

Chap. I - Examen à la loupe binoculaire 40

Chap. II - Histologie classique 42

Chap. III - Examen au microscope électronique 48

I - Introduction 48

II - Examen au microscope électronique à transmission 48

III - Examen au microscope électronique à balayage 60

Chap. IV - Histochimie 62

I - Introduction 62

II - Etude cytochimique 62

III - Etude topographique des différentes enzymes 69

Chap. V - Immunohistochimie 72

Chap. VI - Renouvellement cellulaire 74

3ème PARTIE : LES ATROPHIES VILLOSITAIRES 79

Chap. I - Critères des atrophies villositaires 81

I - Introduction 81

II - Critères histologiques 81

III - Critères macroscopiques (examen à la loupe binoculaire) 85

IV - Conclusion 86

Chap. II - Les observations 87

I - Introduction 87

II - Les huit cas de maladie cœliaque de l'adulte 87

III - Les sept cas de sujets présentant une affection autre que la maladie cœliaque de l'adulte 95

Pages

Chap. III - Etude de la muqueuse de l'intestin grêle dans ces 15 cas 104
I - Méthodes 104
II - Résultats 107
A - Les cas de maladie cœliaque de l'adulte 107
B - Affections autres que la maladie cœliaque de l'adulte 175

Chap. IV - Commentaires et discussion 186
I - Discussion de nos résultats et comparaison avec les données de la littérature 186
II - Corrélations entre la gravité des lésions de la muqueuse et le syndrome de malabsorption 195
III - Hypothèses pathogéniques 196
IV - Signification et spécificité des atrophies villositaires 197

CONCLUSION 201

BIBLIOGRAPHIE 205

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX	Pages	TABLEAUX	Pages
I	43	VII	152
II	64	VIII	167
III	71	IX	179
IV	82	X	180
V	111	XI	184
VI	123	XII	188

FIGURES	Pages	FIGURES	Pages	FIGURES	Pages
1	109	10	135	19	159
2	113	11	137	20	161
3	117	12	139	21	163
4	121	13	141	22	165
5	125	14	143	23	169
6	127	15	145	24	173
7	129	16	147	25	177
8	131	17	155		
9	133	18	157		

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.